

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 理学 )	氏名	田中進介
論文題目	小脳抑制性シナプス可塑性の運動学習への寄与		
(論文内容の要旨)			
<p>神経細胞間での情報伝達効率は神経活動履歴に依存して変化し、この現象はシナプス可塑性と呼ばれる。小脳におけるシナプス可塑性は、運動学習の基盤と考えられており、特に小脳皮質唯一の出力細胞であるプルキンエ細胞上の興奮性シナプスにおける可塑性は、運動学習の主要な細胞機構と推測され、多くの研究が行われてきた。一方、プルキンエ細胞上には抑制性シナプスも形成され、プルキンエ細胞で強い脱分極が起こると、この抑制性シナプスでの伝達効率が長時間増強される可塑性が起こる。この可塑性は、Rebound Potentiation (RP) と呼ばれ、興奮性シナプスにおける可塑性とともに運動学習に関与する可能性が考えられたが、その正否は不明であった。そこで、RPが選択的に障害されるトランスジェニックマウスを作製し、その運動学習能力を調べることにより、RPの運動学習への関与を検討することにした。</p> <p>GABARAP分子とGABA<sub>A</sub>受容体との相互作用が、RPの発現に必要であることが報告されていた。そこで、GABARAPとGABA<sub>A</sub>受容体との結合を阻害するペプチドを小脳プルキンエ細胞特異的に発現させることにより、RPを選択的に障害したトランスジェニックマウスを作製した。そして、トランスジェニックマウス作製後、RPが障害されていることを確認した。次に、小脳皮質構造・プルキンエ細胞の受ける興奮性・抑制性シナプス入力・プルキンエ細胞の発火頻度とパターン等の電気生理学的特性を調べ、それらはトランスジェニックマウスと野生型マウスと同様であることを確認した。次に、トランスジェニックマウスの運動制御能力を評価する目的で、前庭動眼反射 (VOR) 及び視運動性眼球運動 (OKR) の計測を行った。これらの反射性眼球運動は定量性に優れ、小脳を含む比較的単純な神経回路により制御されている。トランスジェニックマウスのVOR、OKRの基礎動特性は、野生型マウスと同様であった。VORとOKRは状況に応じて、それらの動特性を適応的に変化させることが知られており、こうした適応は運動学習のモデルとなっている。最後に、VOR及びOKRの適応能力を調べた。トランスジェニックマウスでは、VORの適応変化が野生型マウスと比較して有意に障害されていた。一方、OKRの適応については、異常が認められなかった。以上の結果は、小脳皮質プルキンエ細胞上の抑制性シナプスで起こる可塑性の一つであるRPが運動学習に寄与することを示している。</p>			

(続紙 2 )

(論文審査の結果の要旨)

神経細胞間での情報伝達はシナプスを介して行われるが、そこでの情報伝達効率はシナプスの使用頻度・神経活動等により変化する可塑性を示す。シナプス可塑性は、学習と記憶の細胞レベルの主要な基盤現象と考えられている。これまでの研究では、主に興奮性シナプスにおける可塑性が解析されてきており、抑制性シナプス可塑性の生理学的役割は不明確であった。田中進介は、小脳皮質唯一の出力細胞であるプルキンエ細胞上の抑制性シナプスで起こるRebound Potentiation (RP) と呼ばれる可塑性に着目し、その動物個体の運動制御における役割を検討した。

RPの発現には、GABARAP分子とGABA<sub>A</sub>受容体との結合が必要であることが報告されていた。そこで、田中はGABARAPとGABA<sub>A</sub>受容体との結合を阻害するペプチドを小脳プルキンエ細胞特異的に発現させることにより、RPを選択的に障害したトランスジェニックマウスを作製した。このトランスジェニックマウスでは、確かにRPが障害されており、他のシナプス機能・小脳皮質の形態等に異常は認められなかった。そこで、田中は小脳が関与する運動機能と運動学習能力を検討することにし、反射性眼球運動である前庭動眼反射及び視運動性眼球運動の計測を行った。これらの反射性眼球運動は定量性に優れ、小脳を含む比較的単純な神経回路により制御されている。トランスジェニックマウスの反射性眼球運動の動特性は、野生型マウスと同様であった。しかしながら、前庭動眼反射の適応的变化がトランスジェニックマウスでは障害されていた。前庭動眼反射の適応は、運動学習のモデルとして研究されてきた現象であり、この結果はRPが運動学習に寄与することを示している。

上述したように、田中進介は小脳のプルキンエ細胞上に形成された抑制性シナプスで起こるRPと呼ばれるシナプス可塑性を特異的に阻害したマウスで、前庭動眼反射の適応が障害されることを示した。これらの結果は、抑制性シナプスで起こる可塑性の生理学的役割の解明に寄与する重要な成果であり、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認められる。また、平成26年1月15日に、論文内容とそれに関連した口頭試問を行い、その結果合格と認めた。