

氏 名	く ば ひろ し 久 場 博 司
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2555 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Development of membrane conductance improves coincidence detection in the nucleus laminaris of the chicken に関する研究 (層状核神経細胞・同時検出器としての機能的成熟)
論文調査委員	(主 査) 教 授 金 子 武 嗣 教 授 伊 藤 壽 一 教 授 大 森 治 紀

論 文 内 容 の 要 旨

動物は両耳に到達する音の時間差(両耳間時差: ITD)を一つの手がかりとして、高い精度で音源を定位する能力を持つ。鳥類では層状核(NL)において ITD が検出され、これは遅延線回路を形成する投射を受ける NL 細胞が左右両耳からのシナプス入力 of 同時検出器(CD)として働くことにより実現されている。つまり、ITD が活動電位の伝達時間差と等しくなる位置の NL 神経細胞が最大発火を示すことにより ITD が検出される。NL 細胞の CD 精度は非常に高く、フクロウにおいて NL 細胞の発火率が最大値の 1/2 となる入力時間差(半値幅)は 0.1~0.7ms であることが知られている。しかしながら、この NL 細胞における高い CD 精度実現の機序については未だ不明である。今回は神経系の発達過程に着目し、胚齢 16-17 日齢(E)及び孵化後 2 - 7 日齢(P)のニワトリ脳幹スライス標本を用いて、NL 細胞からパッチ電極記録を行った。

両側からの投射線維への刺激入力時間差を変化させた際の NL 細胞の発火確率を電流固定下で記録することにより、CD 精度を評価した。P, E ともに NL 細胞の発火確率は両側を同時に刺激した際に最も高く、時間差が大きくなるに従って減少した。このことは両者において NL 細胞が CD として機能することを示している。一方、CD 精度の指標である半値幅は E が 3.9ms であるのに対し P では 1.4ms であり、CD 精度は P において著明に向上していた。

CD 精度向上の発達に伴った機序を検討した。CD には両側からの EPSP の足し合わせが不可欠であることから P, E 両者で EPSP を比較すると、EPSP の時間経過は P において約 1/3 に短縮していた。この結果左右からの EPSP の足し合わされる時間幅が減少することが、CD 精度改善の機序と考えられた。

EPSP の時間経過はシナプス電流とシナプス後膜の性質で決定される。まずシナプス電流を電圧固定下において解析した。mEPSC はそのサイズと時間経過において P と E で差を認めなかった。このことから NL 細胞では AMPA 受容体の構成が P と E で等しいことが示唆された。また、EPSC サイズと刺激強度の関係は P と E で差を認めないことから、NL 細胞への投射線維の数も P と E でほぼ等しいことが示唆された。

次に、シナプス後膜の性質を電流固定下に解析した。P, E ともに、脱分極通電では通電期間中に活動電位を一発しか出さない点と、過分極通電では過分極電位応答期間中にいわゆる sag と呼ばれる脱分極方向への電位変化が認められる点で共通する。このことは P と E において同様の膜電流系が存在することを示唆する。しかしながら、P では E に比べて通電に対する電位変化が減少していた。ここで、過分極通電による電位変化から膜抵抗と膜容量を求めたところ、膜抵抗は P において 1/5 に減少していたが、膜容量に変化は認められなかった。このことは静止膜電位付近で活性化している膜電流量が、発達に伴って増加することを示唆している。この結果、膜の時定数は 1/5 に短縮した。発達に伴う膜抵抗の減少に関わる電流成分を薬理的に解析した結果、主に DTX 感受性 K^+ 電流と H 電流が関与することが分かった。それぞれの電流の静止膜電位付近におけるコンダクタンスは、DTX 感受性 K^+ 電流については 5.7nS (E) と 17.0nS (P) であり、H 電流については 2.1nS (E) と 9.6nS (P) であった。

以上、NL 細胞においては孵化前後でイオンチャネル密度が増加することにより膜の時定数が短縮し、EPSP の時間経過が加速する。この結果 CD の精度が向上することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は、両耳間時差の検出器として音源定位に関わる層状核神経細胞において、高い精度の同時検出が実現される機序を明らかにしたものである。胚齢16—17日齢及び孵化後2—7日齢のニワトリ脳幹スライス標本を用い、パッチ電極法により層状核神経細胞から記録を行った。同時検出の精度は孵化前後において著明に改善し、これは EPSP の時間経過短縮と相関していた。孵化前後で EPSC 及び mEPSC には大きな変化を認めなかった。一方、層状核神経細胞の膜抵抗は孵化前後で著明に減少し、これには DTX 感受性 K 電流及び H 電流の増加が関与していた。つまり、発達に伴ってシナプス後細胞膜におけるイオンチャネル数が増加することにより膜の時定数が短縮し、EPSP の時間経過が加速する結果、同時検出の精度が向上することを明らかにした。以上の研究は、神経回路の働きによって特定の生体機能が実現される機序の解明に貢献するところが大きい。従って本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年12月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け合格と認められたものである。