

氏 名	いり え とも ひこ 入 江 智 彦
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3178 号
学位授与の日付	平 成 20 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	Activation of GIRK Channels by Muscarinic Receptors and Group II Metabotropic Glutamate Receptors Suppresses Golgi Cell Activity in the Cochlear Nucleus of Mice (マウス蝸牛神経核に存在する Golgi cells は、ムスカリン性受容体やグループ II 代謝型グルタミン酸受容体を介した GIRK チャネルの活性化により抑制される)
論文調査委員	(主 査) 教 授 渡 邊 大 教 授 川 村 孝 教 授 河 野 憲 二

論 文 内 容 の 要 旨

背側蝸牛神経核 (DCN) では、音情報と体性感覚情報を初めとする多様式の情報が統合される。DCN は、これらの情報を統合する事を通して、動物が音源を定位する機能に関わっていると考えられている。DCN に入力する多様式の情報は、興奮性のインターニューロンである granule cells と、その軸索の parallel fibers (PFs) によって DCN の principal cells に伝えられる。また、granule cells は抑制性のインターニューロンである Golgi cells によってフィードバック抑制を受ける。それゆえ、Golgi cells は granule cells の興奮性を調節する事を通じて、DCN の機能に重要な役割を持つと推測される。

しかしながら、Golgi cells は蝸牛神経核に疎らに存在する為、同定が困難であり、その生理学的特性は殆ど未知のままであった。そこで、Golgi cells が代謝型グルタミン酸受容体 2 型 (mGluR2) を発現することに着目した。mGluR2 のプロモーターで GFP を発現するトランスジェニックマウスから作成した脳幹スライス標本を用いて、蛍光顕微鏡下で Golgi cells を同定しながらパッチクランプ法により電気生理学的記録を行った。

聴神経 (ANFs) と PFs のそれぞれを電気刺激すると、両方の場合で AMPA 受容体を介した EPSC が生じた。しかし、ANFs を刺激して EPSC が生じるまでの潜時は、4.7ms であり、PFs の潜時 (1.4ms) より長かった。ANFs を刺激して生じる EPSC では複数のピークが持続的に生じた。この事から、ANFs と Golgi cells の間には、多シナプス性の興奮性シナプス結合があることが示唆された。

また、グループ II 代謝型グルタミン酸受容体のアゴニスト (DCG-IV) を投与した場合と、ムスカリン性受容体のアゴニスト (ムスカリン) を投与した場合のそれぞれで、膜電位が過分極した。これらは両方とも G-protein とカップルする内向き整流性 K⁺チャネルの活性化によって引き起こされることが分かった。更に、これらの過分極応答はそれぞれ経シナプスの生じる事も確認した。以上より、Golgi cells の興奮性は、グルタミン酸作動性シナプスとコリン作動性シナプスの活動によって調整される事が強く示唆された。それゆえ、この調節は、granule cells と granule cell から入力を受ける principal cells の興奮性にも間接的に影響を与え、最終的には、DCN の機能調節に役立つであろうと推測できる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、ホ乳類蝸牛神経核の Golgi cells (ゴルジ細胞) におけるグループ 2 代謝型グルタミン酸受容体 (Group 2 mGluRs) と、ムスカリン性受容体の役割を明らかにしたものである。背側蝸牛神経核 (DCN) は、音情報と体性感覚情報 (頭や耳の動き) を統合し、動物が音源を定位する機能に関わる。体性感覚情報が DCN に伝達される神経回路において、抑制性の存在ニューロンであるゴルジ細胞は、この情報伝達を調節する重要な役割を持つと推測されている。しかし、その生理学的性質は未知な所が多い。Group 2 mGluRs のアゴニストを投与すると、G 蛋白質と共役する内向き整流性 K⁺ (GIRK) チャネ

ルの活性化を介して膜過分極が生じた。この受容体は、グルタミン酸作動性神経からの入力を高頻度に受けたて連続的に発火した後に生じる膜過分極の形成に関わる事が分かった。一方、ムスカリンの投与は GIRK チャネルの活性化を介して膜電位を低下させ、興奮性を下げた。この受容体は、コリン作動性神経の入力により遅い時間経過の IPSP を引き起こす役割を持つ事が分かった。これら 2 種類の受容体によるゴルジ細胞の興奮性調節によって、体性感覚情報の伝達が修飾されて、最終的には DCN の機能調節に重要な役割を果たすと推測される。以上の研究は、ヒトを含めた哺乳類の音源定位機能の解明に貢献するところが多い。したがって、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 19 年 12 月 18 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。