

氏 名	おお つき げん 大 槻 元
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 3175 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 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	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	小脳登上線維依存的シナプス可塑性についての研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 平 野 丈 夫	教 授 藤 吉 好 則	教 授 七 田 芳 則
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

神経細胞同士の接合部位であるシナプスでは、活動履歴に応じて情報伝達効率が変化し、この現象はシナプス可塑性と呼ばれる。シナプス可塑性は、運動学習や運動制御に関わる脳部位である小脳の様々なシナプス部位で見出されており、それらは運動学習の基盤と考えられている。本論文では、小脳皮質の中心的神経細胞であるプルキンエ細胞上に形成されるシナプスでの可塑性に関する二つの研究成果を報告する。

最初の研究では、グルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブユニット欠損マウスの小脳プルキンエ細胞において、興奮性の登上線維活動が昂進しているために、シナプス抑制が増強されていることを報告する。グルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブユニットは中枢神経系の中で小脳プルキンエ細胞特異的に発現し、興奮性シナプス伝達の長期抑圧誘導に不可欠であることが知られている。 $\delta 2$ サブユニットを欠損した遺伝子欠損マウス ($\delta 2$ 欠損マウス) では、重度の運動失調が認められる。 $\delta 2$ 欠損マウス生体内のプルキンエ細胞活動を記録すると、10Hz 周期を示す異常な発火パターンが観察され、この発火パターン形成に登上線維入力が寄与していた。一方、小脳プルキンエ細胞では抑制性シナプス伝達において長期増強現象 (Rebound Potentiation, RP) が知られており、RP は登上線維活動によって誘導される。私は、 $\delta 2$ 欠損マウス小脳プルキンエ細胞は複数本の登上線維から多重投射を受けることと、生体内での登上線維入力頻度が高いことから、 $\delta 2$ 欠損マウスでは登上線維依存的な RP が誘導されやすくなり、抑制性シナプス伝達が何らかの影響を受けているのではないかと推察した。膜電位感受性色素を用いた興奮伝播の時空間パターンの解析とホールセルパッチクランプ法による抑制性シナプス後電流記録により、 $\delta 2$ 欠損マウス小脳切片標本のプルキンエ細胞は、野生型のプルキンエ細胞と比べて、抑制性シナプス入力が強いことを示した。次に RP 誘導を調べ、 $\delta 2$ 欠損マウスから取り出した小脳切片では RP が誘導できないことを示した。これらの実験結果から、 $\delta 2$ 欠損マウス生体内の小脳プルキンエ細胞では RP が飽和状態となっており、そのためにプルキンエ細胞への抑制性シナプス入力が強くなっていることが示唆された。

第 2 の研究では、幼若期に誘導される登上線維シナプスの双方向性可塑性と小脳神経回路形成との関わりを検討した。発生・成長段階において神経活動依存的に誘導されるシナプス可塑性は、神経回路形成や形成された神経回路の再構成に際して、重要な働きを担うと考えられている。幼若期において、小脳では複数本の登上線維が一つのプルキンエ細胞に投射しているが、発達が進むにつれて余剰な投射は剪定され単一の登上線維からの投射のみが残る。これまでの研究報告により、余剰な登上線維の剪定過程には神経細胞活動に関わるということがわかっている。私は幼若期マウス登上線維に連続刺激を加え、シナプス伝達効率が双方向性に持続的に変化することを見出した。このシナプス可塑性の方向は自身のシナプス伝達強度に依存しており、強いシナプス入力を示す登上線維では長期増強が、弱いシナプス入力を示すものでは長期抑圧が引き起こされた。今回の結果から、幼若期の登上線維のうちプルキンエ細胞に強いシナプスを形成しているものは、自身の活動によって長期増強が起ることにより強化され、弱いシナプスを形成している線維では長期抑圧が起ることによりさらに弱まることにより、登上線維の剪定が進行するのではないかと推察した。

論文審査の結果の要旨

小脳は運動制御および運動学習に関わる脳部位である。プルキンエ細胞は小脳皮質から出力する唯一の神経細胞であり、登上線維および平行線維と呼ばれる二種類の興奮性シナプス入力とバスケット細胞および星状細胞からの抑制性シナプス入力を受ける。そしてこれらのシナプスでは、神経活動に依存した情報伝達効率の持続的变化（シナプス可塑性）が起こり、それらは運動学習および神経回路再構成等に関与すると考えられている。大槻元は登上線維活動に依存したプルキンエ細胞上シナプスでの可塑性に関して、以下に記載する二つの研究成果を報告した。

最初の研究では、登上線維活動の昂進が認められるグルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブユニット欠損マウスを利用して、登上線維活動昂進が持続している状態では、抑制性シナプス伝達の増強現象である Rebound potentiation (RP) が自発的に起こり、そのためにプルキンエ細胞への抑制性シナプス入力が強くなっていることを示した。

第2の研究では、プルキンエ細胞への登上線維投射が複数本から1本へと減少する幼若期において、登上線維・プルキンエ細胞間シナプスにおける可塑性を調べた。そして登上線維の連続刺激により、比較的弱い情報伝達が行われる登上線維・プルキンエ細胞間ではシナプス伝達効率が減弱する長期抑圧が起こり、強力な情報伝達が行われる登上線維・プルキンエ細胞間ではシナプス伝達効率がさらに上昇する長期増強が起こることを示した。これらの結果は、幼若期の登上線維のうち、プルキンエ細胞に強いシナプスを形成している線維は長期増強が起こることでさらに強化され、弱いシナプスを形成している線維では長期抑圧が起こることでシナプス伝達がさらに減弱されることにより、プルキンエ細胞へ投射する登上線維の選択・除去が進むことを示唆するものとなっている。

以上のように本論文では、小脳プルキンエ細胞上のシナプスにおいて登上線維依存性シナプス可塑性に関する研究を行い、登上線維活動昂進による抑制性シナプス活動の促進現象、および幼弱期における登上線維シナプスでの双方向性可塑性、の発見を報告している。これらの知見は哺乳類中枢神経系におけるシナプス可塑性のより深い理解に寄与する重要な成果であると評価できる。したがって、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、論文内容とそれに関連した試問を行い、合格と認めた。