

氏 名	よしむらひろし 吉村弘
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1840 号
学位授与の日付	平 成 9 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	Attenuation of Mg^{2+} -block of synaptic N-methyl-D-aspartate receptors in the visual cortex of rats raised under optic nerve blockade (視神経遮断下に飼育したラット大脳皮質視覚野における N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 Mg^{2+} ブロックの弱化)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 西 重 忠 教 授 本 田 孔 士 教 授 川 口 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

視神経遮断下に飼育したラット大脳皮質視覚野における NMDA 受容体 Mg^{2+} ブロックの弱化

視神経の活動を遮断した状態で動物を飼育すると、大脳皮質視覚野の神経回路の正常な発達過程が遅れ、眼優位円柱可塑性の感受期が遷延することが知られている。また、この視覚野の可塑性は NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体に依存するとされている。NMDA 受容体は Mg^{2+} ブロック (細胞外 Mg^{2+} による受容体の閉塞) という性質を持っており、この Mg^{2+} ブロックの解除が可塑性誘発の必要条件とされている。生後発達に伴って Mg^{2+} ブロックは増大するが、この増大が生後発達に伴う可塑性の減弱を引き起こしている可能性が指摘されている。したがって、視神経遮断による感受期の遷延は Mg^{2+} ブロックの生後発達の変化と関連している可能性が考えられる。本研究はこのことを確かめるため、生後発達に伴う NMDA 受容体の Mg^{2+} ブロックの増大化が視神経遮断によってどのような影響を受けるかを調べた。

ラットの両側の眼球に TTX (テトロドトキシン) を生後 2～4 週の間、2～3 日おきに注入して視神経遮断を行った。正常発育および視神経遮断下飼育ラット (27～35 日齢) の大脳皮質視覚野からスライスを作製し、II/III 層の細胞からガラス微小電極を用いて細胞内記録を行った。非 NMDA 受容体を遮断して NMDA-EPSP (NMDA 受容体媒介興奮性シナプス後電位) を単離し記録した。記録用電極から通電を行い細胞膜を脱分極 (過分極) させると、細胞外 Mg^{2+} と細胞膜間の電気的引力が減弱 (増強) して、 Mg^{2+} による NMDA 受容体の閉塞の程度が低下 (上昇) する。同時に細胞内外の電位差が減少 (増大) するので、チャンネル内を通過する陽イオンに作用する駆動力が低下 (上昇) する。よって、ある膜電位における NMDA チャンネルのイオン導通性は Mg^{2+} による受容体閉塞の程度とイオン駆動力によって決定される。また、細胞外 Mg^{2+} 濃度を低下させると濃度依存的に NMDA 受容体閉塞の程度が低下する。

したがって、細胞外 Mg^{2+} 濃度を変化させて、各々の Mg^{2+} 濃度における NMDA-EPSP の膜電位依存性を調べることにより、 Mg^{2+} ブロックの程度を評価することが可能である。今回、細胞外 Mg^{2+} 濃度が通常よりも低い 0.5mM、0.1mM の場合について、様々な膜電位における NMDA-EPSP を記録した。

正常発達の場合、0.1mM の Mg^{2+} 濃度において、全ての細胞で NMDA-EPSP の振幅は、脱分極方向で大きく、過分極方向で小さくなった。脱分極方向で Mg^{2+} ブロック解除によるイオン導通性の上昇、過分極方向で Mg^{2+} ブロック強化によるイオン導通性の減少が引き起こされたと解釈できる。一方、視神経遮断下飼育の場合、0.5mM の Mg^{2+} 濃度において、全ての細胞は正常発達の場合と同様の傾向を示した。しかし、0.1mM の Mg^{2+} 濃度においては、一部の細胞は正常発達の場合と同様の傾向を示したものの、NMDA-EPSP の振幅が脱分極方向で小さく、過分極方向で大きくなる細胞が存在し、また、過半数の細胞では膜電位操作によらず NMDA-EPSP の振幅はほぼ同じであった。正常発達の場合と異なり、膜電位操作によるイオン駆動力変化の効果が前面に現われたと解釈できる細胞および膜電位操作による Mg^{2+} ブロックの強度変化の効果がイオン駆動力変化の効果が相殺されたと解釈できる細胞が出現した。

NMDA-EPSP の振幅と膜電位との関係から回帰直線をあてはめ、その傾き（振幅／膜電位）を求めることによって、NMDA-EPSP の膜電位依存性を調べた。0.5mM の Mg^{2+} 濃度において、視神経遮断下飼育と正常発達を比較すると、回帰直線の傾きに有意差はなかった。この Mg^{2+} 濃度においては、視神経遮断が Mg^{2+} ブロック増大化に与える影響は検出されなかった。しかし 0.1mM の Mg^{2+} 濃度においては、視神経遮断下飼育の場合の回帰直線の傾きは正常発達の場合と比較して有意に低下しており、膜電位依存性が弱いことを示した。このことから、視神経遮断によっては Mg^{2+} ブロック増大化は完全には阻止されず、その増大化の程度が減弱したと考えられる。

シナプス可塑性が誘発されるためにはシナプス前細胞とシナプス後細胞の同期した活動が必要とされている。 Mg^{2+} ブロックは、シナプス後細胞での活動（脱分極）とシナプス前細胞での活動の同調検出器としての性質を NMDA 受容体に与える。今回、視神経遮断は NMDA 受容体からこのような性質を奪うことはなかった。しかし、 Mg^{2+} ブロック増大化が減弱したことから、 Mg^{2+} ブロックの解除が正常発育の場合よりも引き起こされやすくなっていることが考えられる。

以上より、本研究結果は、視神経の活動が視覚野 NMDA 受容体に影響を及ぼすことによって視覚野可塑性を調節していることを示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

動物を視神経遮断下に飼育すると、その大脳皮質視覚野における眼優位円柱の可塑性感受期の遷延が起こる。本研究はこの遷延が N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の Mg^{2+} ブロックの生後発達に伴う変化と関連しているかどうかを明らかにするため、視神経遮断下に飼育したラット（実験群）と正常ラット（対照群）の大脳皮質視覚野のスライスを作製し、細胞外 Mg^{2+} 濃度及び細胞膜電位を変化させて、Ⅱ／Ⅲ層の細胞から NMDA 受容体を介するシナプス後電位 (NMDA-EPSP) を記録し、その Mg^{2+} ブロックを両群で比較検討した。主な結果は以下の通りである。(1)対照群では、発達に伴って NMDA 受容体の Mg^{2+} ブロックの増大化が認められた。(2)実験群では、NMDA-EPSP の振幅の膜電位

依存性は対照群に比して低下しており、 Mg^{2+} ブロックの増大化が弱められていることが判明した。

以上の第果は、視神経の活動がNMDA受容体の Mg^{2+} ブロックを介して視覚野ニューロンの生後発達に伴うシナプス可塑性を制御していることを示唆するものである。

本研究は、視覚野の可塑性におけるNMDA受容体の機能の解明に貢献し、神経科学の発展に寄与するところが大い。

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9年1月23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。