

論文内容の要旨

論文題目 : **The developmental change of short-term synaptic plasticity at the mossy fiber – CA3 synapse of mice hippocampus.**

和訳 : マウス海馬苔状線維—CA3 シナプスにおける
短期シナプス可塑性の発達変化

指導教官 : 高橋 智幸 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 11 年 4 月入学

医学博士課程

機能生物学専攻

川上 典子

1. 海馬苔状線維(mossy fiber, MF)-CA3 シナプスは中枢神経系において、もっともシナプス促進(synaptic facilitation)の大きいシナプスの一つと言われている。私はこのシナプスにおいて facilitation の生後発達変化を生後 3w から 9w のネズミ(ICR マウス、オス)を用いて、細胞外記録、ホールセル記録によって測定した。MF から CA3 への入力に group 2/3 代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)アゴニストを用いて、シナプス応答が著明に減弱することをもって確かめた。
2. 生後 3w から 9w への発達過程において、二発刺激による facilitation (paired pulse facilitation, PPF)あるいは頻回刺激による facilitation (frequency facilitation, FF) は著明に減少した。

3. この PPF 比 (PPR) は細胞外の $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 比をあげることによって 3w、9w 共に 7 割程度に減弱するが、その際興奮性シナプス後電流 (EPSC) は約 30 倍程度と著明に増大する。その変化の程度は週齢で差は認められなかった。
4. また MF の単一線維を刺激することによって得られる EPSC (unitary EPSCs) の平均値にも、発達による変化は見られなかった。
5. MF のシナプス前終末を細胞内透過型 Ca^{2+} 指示薬の Mag-Fura-5-AM を用いて計測した。Mag-Fura5-AM はなるべく MF の axon 及び preterminal に特異的に入るように、ガラス電極を用い、MF の CA3 よりの部分に負荷している。2 発刺激において、 Ca^{2+} の上昇は、1.1 倍程度の PPF を生じた。しかしその程度は 3w と 9w において、差は見られなかった。
6. CaMKII は、FF に影響を与えるという報告が guinea pig の海馬でされていることから (Salin et al, 1994)、マウス海馬の FF および PPF の発達変化に CaMKII がかかわっているかどうかを、H7 および KN62 を用いて調べた。いずれの kinase inhibitor も海馬の FF および PPF には有意な影響を与えなかった。
7. カイニン酸受容体や、アデノシン受容体、代謝型グルタミン酸受容体などの、シナプス前終末にある受容体を阻害するあるいは、完全に活性化したが、3w と 9w において、PPR に対する効果に違いは見られなかった。
8. これらの結果から facilitation の発達に伴う減少は、シナプス前終末への Ca^{2+} 流入の変化、シナプス前終末にある受容体を介するシナプス前終末の修飾により説明できない。また、伝達物質の放出確率の発達変化を支持する結果は認められなかった。
9. 膜透過性の Ca^{2+} キレート剤である BAPTA-AM を灌流液に投与した。3w、9w 両方でシナプス伝達を同程度抑えたところで PPR を比較すると PPR に対する効果は異なり、3w では PPR の著明な減少が認められたが、9w ではその程度が小さかった。このことから MF-CA3 での facilitation の発達変化は Ca^{2+} 流入以降の Ca^{2+} シグナリングの変化、

例えば Ca^{2+} バッファー蛋白の量、種類の変化など、によると考えられる。

10. MF-CA3 での facilitation は海馬での神経ネットワークにおいて、情報伝達に幅を与えるものであり、それが発達と共に減少することは海馬サーキットにおいて伝達の幅の減少が起きると示唆される。