

論文審査結果の要旨

氏名 細井 延武

本論文は、網膜におけるグルタミン酸作動性シナプス伝達の調節機構を神経科学的に研究したものであり、全6章から構成されている。

第1章では、網膜のシナプス層である外網状層と内網状層において、グルタミン酸が伝達物質として使われていることを概観した。グルタミン酸受容体には代謝型とイオンチャンネル型がある。グループⅢに属する代謝型グルタミン酸受容体（グループⅢmGluR）はオン型双極細胞の樹状突起に存在し、光が点いた時の応答（オン応答）の生成に関与する。しかし、グループⅢmGluR はオン型双極細胞の樹状突起以外にも網膜に広く分布しており、その機能は不明である。本研究では、イモリ網膜の各種神経細胞から電氣的応答を記録し、グループⅢmGluR の機能を明らかにすることを目的とした。

第2章では、内網状層におけるグループⅢmGluR の機能について検討した。網膜にグループⅢmGluR のアゴニスト（L-AP4）を投与すると GCL 細胞（神経節細胞層にある神経節細胞とアマクリン細胞の総称）のオン応答は消失し、オフ応答は減弱したが、双極細胞の Ca^{2+} 電流および GCL 細胞の誘発性シナプス後電位は変化しなかった。したがって、グループⅢmGluR は内網状層のグルタミン酸作動性シナプス伝達に関与していないことがわかった。

第3章では、外網状層におけるグループⅢmGluR の機能について検討した。網膜に L-AP4 を投与すると、双極細胞と水平細胞では、暗時の定常的内向き電流や光応答が抑制されたが、グルタミン酸応答は変化しなかった。したがって、視細胞からのグルタミン酸放出がグループⅢmGluR の活性化によって抑制されることが示唆された。

第4章では、視細胞からのグルタミン酸放出が L-AP4 によって抑制される機構について検討した。L-AP4 は、錐体の Ca^{2+} 電流に作用してグルタミン酸放出を抑制したが、桿体には影響しなかった。

第5章では、錐体の Ca^{2+} 電流が調節される機構について検討した。錐体の Ca^{2+} 電流は、グループⅢmGluR の活性化を介する細胞内経路と、シナプス間隙に放出された H^+ によるフィードバックを介して調節されることが明らかになった。

第6章では、本研究の結果を総合的に考察し、錐体のグループⅢmGluR は明順応状態における錐体機能の最適化に関与していることが示唆された。

本研究は、緻密な実験によって、網膜におけるグループⅢmGluR の機能を明らかにした。視細胞レベルでの伝達物質放出の調節がどのような視覚現象に対応しているかに関しては更なる研究が必要であるとはいえ、錐体の Ca^{2+} 電流が開口放出されたグルタミン酸と H^+ による調節を受けているという発見は、神経系一般におけるシナプス伝達の調節機構を考える上で極めて重要な知見である。本審査委員会は、本論文が博士（心理学）の学位に値するとの結論に達した。