

審査の結果の要旨

氏名 中尾 和人

記憶・学習などの脳高次機能は、神経回路網のダイナミックな可塑的变化を基盤にしている。長期増強 (Long-term potentiation: LTP) や長期抑圧 (Long-term depression: LTD) はシナプス可塑性のモデルとして、精力的に研究が行われている。特に、記憶形成に重要な役割を担っている海馬では、広範な研究が行われているが、海馬内のシナプス伝達解析が主であり、海馬外の神経活動による影響を解析した研究は驚くほど少ない。

扁桃体は海馬と同じ古皮質由来の脳部位で、恐怖や情動に深く関与していると考えられてきた。最近の行動薬理的解析から、扁桃体は恐怖記憶の形成だけでなく、他の脳部位の記憶を調節しているのではないかと考えられるようになってきた。しかし、その電気生理学的な実証は今までほとんどなされていない。本研究では麻酔下ラットを用い、海馬体-扁桃体の神経連絡が存在する状態で扁桃体活動と歯状回シナプス可塑性との関係を詳細に解析した。

扁桃体基底外側核 (Basolateral amygdala: BLA) を電気刺激し、2時間後に神経活動の指標である c-Fos の発現レベルを解析した。その結果、BLA 刺激により同側の歯状回で高い c-Fos レベルの上昇が認められ、扁桃体の神経活動により歯状回の活動も上昇することを確認した。次に、BLA および内側貫通線維(MPP)を刺激し、樹状突起に沿って記録電極をゆっくり刺し電流源密度解析を行った。シナプス部位と考えられる電流吸い込み部位は MPP 刺激の時は内側分子層、BLA 刺激の時は外側分子層で観察された。また BLA 刺激による誘発電位の潜時が MPP と比べて長かった。従って、BLA からの神経投射は MPP とは異なり、複数のシナプスを介し、また MPP とは異なる部位にシナプスを形成し、歯状回顆粒細胞の活性を上昇させていることを明らかにした。

*In vivo*記録では LTD をコンスタントに解析する条件設定が難しかったが、low frequency burst stimulation(LFBS)が最適であることを見出した。この刺激条件でパルス数のみを変えることにより、刺激の強さに応じて LTD から LTP まで連続的に誘導することに成功した。これは Bienenstock, Cooper, Monro らによって提唱された BCM 曲線を *in vivo* で初めて具現化したものである。BCM 曲線の閾値は以前または同時に生じた神経活動によって変化すると考えられている。そこで、BLA に強い刺激として 64 pulses の LFBS を MPP 刺激と同時に与え、MPP-DG シナプスにおける BCM 曲線への影響について検討した。MPP のみに 12 pulses の LFBS を与えると、LTP は誘導されなかったが、同時に BLA に 64 pulses の LFBS を伴うと、LTP が誘導された。逆に、MPP のみに 4pulses の LFBS を適用する

と LTD が誘導されるが、同時に BLA に 64 pulses の LFBS が伴うと LTD が阻害された。同様に刺激条件を変えて検討してみたところ、BLA に強い刺激が伴うと BCM 曲線は上にシフトすることが分かった。

次に、MPP に適用する刺激条件を 8 pulses の LFBS に固定し、同時に BLA に与える LFBS のパルス数を変えて検討したところ、同様に BCM 曲線が得られた。BLA に弱い刺激として 4 pulses の LFBS を MPP 刺激と同時に与え、MPP-DG シナプスにおける BCM 曲線への影響について検討した。MPP 刺激のみで LTP を誘導する条件に、同時に BLA に 4 pulses の LFBS を適用すると、LTP が阻害された。逆に、MPP 刺激のみで LTD が誘導される条件に、同時に BLA に 4 pulses の LFBS が伴うと LTD が増強された。同様に刺激条件を変えて検討してみたところ、BLA に弱い刺激が伴うと BCM 曲線は下にシフトすることがわかった。

プライミング刺激として BLA に高頻度刺激あるいは低頻度刺激を与えると、BLA-DG シナプスに LTP および LTD が誘導された。その 5 分後に、BLA と MPP に同時刺激を行うと、プライミングの影響で、MPP-DG シナプス可塑性が変動した。また、BLA-DG シナプスの波形の大きさと MPP-DG シナプスの可塑的変化率の間には高い相関性があった。以上より、BLA-DG シナプスの結合の強さが歯状回シナプス可塑性の調節を決定していることが示唆された。

本研究では扁桃体の神経活動による海馬体のシナプス可塑性変動を解析し、BLA の活動レベルにより歯状回シナプス可塑性が両方向に変化すること、また、BLA-DG の結合強度、すなわち BLA の活動履歴に影響されることを明らかにした。以上のような、BLA による歯状回シナプス可塑性のメタ調節は、扁桃体による海馬依存性学習の修飾に相当すると考えられる。従って、情動と記憶の関係を明らかにする上で本研究の果たした役割は非常に大きく、博士(薬学)に値すると判断した。