

(別紙2)

審査の結果の要旨

氏名 緑川 光春

本論文は、視覚系における緩電位応答がシナプス伝達の過程で一過性応答と持続性応答に変換される神経機構を最新の神経科学的手法を用いて実験的に研究したものであり、全8章から構成されている。

第1章では、視覚系の初期情報処理を担う網膜第2次ニューロンである双極細胞からの伝達物質の放出機構に関する従来の知見を概観している。視細胞や聴覚系の有毛細胞と同様に、双極細胞の軸索終末部にはシナプスリボンと呼ばれる微細構造があり、この周囲に神経伝達物質を含んだシナプス小胞が集積していることから、持続的な伝達物質の放出に必須な構造であると仮定されてきた。しかし、緑川氏は、この仮説は実験的検証が不十分であり、シナプス小胞が形質膜に融合して伝達物質を放出する(開口放出)部位がシナプスリボン直下に局限されているか否かを検証することの重要性を指摘する。第2章では、キンギョ網膜から単離した双極細胞の軸索終末部に全反射蛍光顕微鏡と電子顕微鏡を適用するという実験手法について詳述している。第3章では、シナプスリボンを蛍光物質で可視化するとともに、脱分極刺激による細胞内カルシウムイオン(Ca^{2+})濃度上昇を蛍光性 Ca^{2+} 指示薬で計測することによって、 Ca^{2+} の流入部位はシナプスリボン直下に局在していることを明らかにした。第4章では、脱分極開始後、いつ何処で個々のシナプス小胞が細胞膜に融合するか(融合イベント)を検討した結果、シナプス小胞の融合イベントは、脱分極直後にはリボン近傍で生じ、その後、リボンから離れた場所で持続性に生じることを証明した。第5章では、双極細胞軸索終末部に存在するプロテインキナーゼC(PKC)を活性化させるとシナプス小胞の融合イベントはリボンから離れた場所で選択的に増加することを明らかにした。第6章では、シナプス小胞の融合イベントはランダムな場所で生じるのか否かをモデルシミュレーションで検討し、リボン近傍のみならずリボンから離れた場所でも局所的に集中して生じることを示した。第7章では、電子顕微鏡を用いて双極細胞軸索終末部の構造を観察し、シナプス小胞はリボン直下のみならずシナプスリボンから離れた部位にも繫留されており、シナプス特有の構造が存在していることを見いだした。第8章では、本研究によって得られた知見を総合的に考察し、双極細胞にはリボンシナプスとリボン無しシナプスという2種類の出力シナプスが存在し、それぞれ一過性と持続性のシナプス伝達に関与しているとの新たな概念を提出した。

本論文は、双極細胞における持続性の伝達物質放出がリボン直下でのみ生じているとする従来の仮説を覆し、一過性と持続性の情報伝達の仕組みに新たな枠組みを提供した。シナプス後細胞における情報の受容に関しては今後の課題として残されているが、本論文は感覚系におけるシナプス前細胞からのアナログ的な情報伝達機構に関して新知見を与え、シナプス伝達機構一般の研究に対しても多大な貢献をしている。本審査委員会は、本論文が博士(心理学)の学位を授与するのにふさわしいものであるとの結論に達した。