

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 加藤 紘之

本研究は、記憶・学習の分子的基盤であると考えられているシナプス伝達の可塑性において、電位依存性カルシウムチャンネル (VDCC) が持つ役割を明らかにすることを目的として実験を行なった。試料としては成体マウスの海馬スライスを用い、電気生理学および薬理学の手法により、下記のような結果を得ている。

1. 海馬 CA1 領域の錐体細胞に対して、電位固定法によりシナプス後細胞を脱分極させるパルスを繰り返し与えた。パルスの条件を検討した結果、適切なプロトコルを用いることによりシナプス伝達の長期増強が誘導されることを見出した。
2. 脱分極パルスを用いた長期増強は、L 型 VDCC に対する阻害剤によって抑制された。この結果は、脱分極により電位依存性カルシウムチャンネルが活性化し、そこからのカルシウムイオンの流入により長期増強が誘導されたことを示唆している。
3. 脱分極パルスを用いた長期増強は、CaMKII に対する阻害剤により減弱した。この結果から、カルシウムイオンの流入による細胞内の CaMKII の活性化が、長期増強の誘導において少なくとも経路の一部を担っていることが明らかとなった。これは、VDCC 依存的長期増強が、NMDA 受容体依存的長期増強と共通の経路を使用していることを示唆している。
4. spontaneous EPSC および miniature EPSC の解析から、脱分極パルスを用いた長期増強は入力特異性を持たず、シナプス前細胞の発火がなくとも誘導されることが明らかとなった。これは、NMDA 受容体依存的な長期増強とは大きく異なる性質である。この結果は、VDCC 依存的長期増強が、記憶・学習の原理と考えられてきた Hebb の法則を満たさない可塑性であることを示している。
5. miniature EPSC の kinetics の解析から、脱分極パルスによる増強の程度は、細胞体に近いシナプスほど大きいことが明らかとなった。

以上、本論文はマウスの海馬スライスにおいて、電位依存性カルシウムチャンネルの活性化によりシナプス伝達の長期増強が誘導可能であることを明らかとした。これは、Hebb の法則に従わない長期増強が生体内に存在する可能性を示すものである。この研究は、記憶・学習の分子メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。