

審査の結果の要旨

氏名 上田 壮志

本研究は神経系の可塑性のひとつである短期抑圧の機構を明らかにすべく、AMPA型グルタミン酸受容体の脱感作に着目し、その短期抑圧への影響を検証したものである。生後発達に伴い、短期抑圧が軽減するラット脳幹の巨大シナプス calyx of Held を用いて、以下の結果を得ている。

幼若期に見られる顕著な短期抑圧がAMPA受容体脱感作阻害薬CTZを投与することにより、抑圧の程度が軽減した。また生後2週齢以降の成熟したシナプスではCTZの効果は見られなかった。これは受容体脱感作が幼若期においては短期抑圧の要因の一つであることを示唆する。

急速グルタミン酸投与方法により受容体脱感作からの回復時間を計測したところ、生後発達に伴って、脱感作からの回復が速くなることが明らかになった。単一細胞PCR法と急速グルタミン酸投与方法を組み合わせ、AMPA受容体サブユニットの量と脱感作からの回復時間の関係を直接調べたところ、GluR1サブユニットの量と脱感作からの回復の速さの間に有意な逆相関が見られた。他のサブユニット及びスプライシングバリエーションの間には脱感作からの回復との相関は認められなかった。免疫組織化学的手法及びウェスタンブロットによって、GluR1発現量の生後発達変化を調べたところ、シナプスが成熟するに従ってGluR1発現量が減少していくことが分かった。これらの結果はサブユニット構成の変化が短期抑圧の生後発達変化の要因の一つであることを示唆する。

受容体脱感作とグルタミン酸濃度の関係を急速グルタミン酸投与方法により調べたところ、生後発達に伴い脱感作の感受性が低下していくことが明らかになった。この結果は短期抑圧の生後発達変化の一つにグルタミン酸への感受性の変化が関わることを示す。

Calyx of Heldシナプスは生後発達に伴い放出確率が減少することが知られている。脱感作の起因の一つである放出確率の影響を検証する為、variance-mean analysisによって各週齢の放出確率を見積もり、放出確率を一致させる条件を決定した。細胞外イオン濃度を操作し、1週齢のシナプスで2週齢の放出確率、

2週齢のシナプスが1週齢の放出確率という条件を実現した。この条件では1週齢のシナプスで短期抑圧へのCTZの効果が薄れ、2週齢のシナプスでCTZが短期抑圧を軽減した。この結果は高い放出確率ほど受容体が脱感作する確率も上がることを示唆する。

以上、本論文はラットcalyx of HeldシナプスにおいてAMPA受容体脱感作の短期抑圧への影響及び、その生後発達変化の分子機構を明らかにした。本研究は受容体脱感作と受容体サブユニット及び伝達物質放出確率の関係を明確にし、神経伝達効率の基礎研究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。