

論文の内容の要旨

論文題目 Presynaptic mechanisms of the frequency-dependent depression at perforant path-granule cell synapses in the hippocampus

和訳 嗅内皮質-歯状回シナプスにおける周波数依存的抑制のシナプス前メカニズムの解析

指導教員 真鍋俊也教授

東京大学大学院医学系研究科

平成17年4月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 福島章紘

嗅内皮質から海馬歯状回へ投射する貫通線維束シナプス (perforant path synapse) では、0.05 ~ 1 Hz といった比較的低頻度であっても、繰り返し刺激によってそのシナプス応答が頻度依存的に減弱することが知られている (Low-frequency depression: LFD)。貫通線維束シナプスは大脳皮質から海馬への入力の中継地点であることから、この性質は海馬内神経回路での情報処理において重要な役割を果たしていると考えられるが、そのメカニズムは明らかにされていなかった。そこで本研究は、マウス海馬急性スライス標本と電気生理学的手法を用いて、シナプス伝達効率を決定する各因子 (放出確率、量子サイズ、放出可能シナプス小胞数) の変化を、Medial perforant path シナプス (MPP) および Lateral perforant path シナプス (LPP) の各シナプスにおいて検討し、LFD のメカニズムを明らかにすることを試みた。

まず MPP、LPP 両シナプスにおいて、刺激頻度を 0.033 Hz から 1 Hz に上げるとシナプス応答が抑制されることを確認した。抑制が起きる際の放出確率の変化を、放出確率の指標である Paired-pulse ratio (PPR) を用いて検討したところ、MPP では PPR の増大、LPP では PPR の減少が観察された。この結果から、MPP では放出確率の減少が LFD の一因であるのに対し、LPP ではその他の要素が原因であることが示された。

次に量子サイズの減少の可能性を検討するために、AMPA 受容体脱感作の阻害剤である Cyclothiazide の効果を調べたところ、MPP、LPP 両シナプスにおいて Cyclothiazide 存在下でも LFD は阻害されなかった。この結果から、AMPA 受容体の脱感作による量子サイズの減少は LFD の原因ではないことが明らかとなった。

また、高頻度刺激によって発生したシナプス応答から、0.033 Hz 刺激時および 1 Hz 刺

激時の即時放出可能プールのサイズを概算し比較したところ、MPP では有意な変化は認められなかったのに対して、LPP では 1 Hz 刺激時に即時放出可能プールが有意に小さくなっていることが明らかとなった。このことから、LPP では放出可能なシナプス小胞の枯渇が LFD の一因であることが示された。

以上の結果から、MPP では主に放出確率の減少によってシナプス応答が減弱し、LPP では放出可能なシナプス小胞の枯渇によってシナプス応答が減弱していることが明らかとなった。また、同じ刺激頻度によるシナプス応答の減弱でも、そのメカニズムが MPP と LPP では異なることが示唆された。