

審査の結果の要旨

氏名 福島章紘

本研究は海馬内神経回路での情報処理に重要な役割を果たすと考えられる嗅内皮質一歯状回シナプス（貫通線維束シナプス：perforant path synapse）において観察される、周波数依存的なシナプス応答の減弱（Low frequency depression, LFD）のメカニズムを明らかにすることを試みたものである。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ており、下記の結果を得ている。

1. LFD 中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。
2. GABA_B 受容体の阻害剤である CGP55845 の LFD に対する効果を検討したところ、MPP での LFD は阻害されなかった。この結果から、MPP における放出確率の減少は GABA_B 受容体を介したものではないことが示された。
3. 量子サイズの減少の原因として最もよく知られている、シナプス後細胞の AMPA 受容体の脱感作の可能性について、その阻害剤である Cyclothiazide を用いて検討をおこなったところ、MPP、LPP ともに Cyclothiazide 存在下において LFD は阻害されなかった。この結果から、LFD は少なくとも AMPA 受容体の脱感作を伴った量子サイズの減少によるものではなく、シナプス前性の現象である可能性が高いことが示された。
4. 平常時および LFD 時の即時放出可能プールのサイズを、高頻度刺激によって発生したシナプス応答から概算し比較したところ、MPP では平常時と LFD 時の間で即時放出可能プールサイズの有意な変化は観察されなかったが、LPP では有意な減少が観察された。この結果から、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。
5. LPP における LFD 時のシナプス小胞の枯渇の原因を検討するため、MPP および LPP のシナプス前終末の形態ならびにシナプス小胞数について、電子顕微鏡像を用

以上、本論文はシナプス伝達効率を決定する各因子の変化から、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すること、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すること、そして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 では異なることを示した。本研究はシナプス短期可塑性のメカニズムの解明に重要な示唆を与えると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。