

氏名	谷池直樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3532 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Critical Differences in Magnitude and Duration of NMDA Receptor Activation between Long-term Potentiation (LTP) and Long-term Depression (LTD) Induction
(海馬シナプスにおける長期増強 (LTP) ならびに長期抑圧 (LTD) 誘導メカニズムにおけるNMDA受容体刺激の頻度と長さの違いについて)

論文審査委員 教授 阿部 康二 教授 黒田 重利 准教授 松浦 栄次

学位論文内容の要旨

【目的】長期増強 (LTP) ならびに長期抑圧 (LTD) は、シナプス可塑性の素過程を担う現象であり、記憶・学習と密接な関係がある。海馬錐体細胞層 CA1 領域では、LTP、LTD のいずれの現象も NMDA 受容体の活性化、それに伴う同受容体からの Ca^{2+} 流入が引き金となる。しかし、LTP あるいは LTD を誘導するために NMDA 受容体の活性化にどのような違いがあるのか、あるいは Ca^{2+} 流入にどのような違いがあるのか不明である。本研究では、シャープファー側枝に様々な強さ、あるいは時間の異なる刺激を与えることにより異なった NMDA 受容体の活性化を誘導し、それら刺激が LTP ならびに LTD 誘導に与える影響について検討した。

【方法】雄 Wistar ラットから海馬を摘出し、400 μ m 厚さのスライスを作製した。同スライスに人工脳脊髄液を灌流し、刺激電極をシャープファー側枝にまた記録電極を CA1 領域に留置し興奮性シナプス後電位 (EPSP) を測定した。APV, DNQX ならびに CYZ は人工脳脊髄液中に添加した。

【結果】低濃度 APV で NMDA 受容体を部分的に阻害した場合、LTP の誘導は阻害されたが、LTD には影響がなかった。高濃度 APV で NMDA 受容体を完全に阻害すると、LTP、LTD とも誘導が阻害された。またテタヌス刺激を5分以上与えると LTP は阻害された。NMDA 受容体を一部阻害した状態で15分間テタヌス刺激を与えると、LTD は誘導されるが LTP は誘導されなかった。この現象は、電気刺激の代わりにグルタミン酸をスライスに灌流しても認められた。また、このテタヌス刺激による LTD 誘導は、AMPA 受容体の脱感作阻害剤である CYZ でも阻害されなかった。

【考察】LTP あるいは LTD を誘導するためには、NMDA が活性化されている時間ならびに活性化の強さが重要であることが分かった。とくに細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇している時間が LTP と LTD のいずれを誘導するかを決定する重要な因子である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、脳細胞のシナプス可塑性に関連する二つの現象である長期増強 (LTP) ならびに長期抑圧 (LTD) について、電気生理薬理学的に検討したものである。ラット海馬に刺激電極をシャープファー側枝に、記録電極を CA1 領域に留置し興奮性シナプス後電位 (EPSP) を測定しつつ、人工脳脊髄液中で薬理実験を行ったところ、低濃度 APV 薬で NMDA 受容体を部分的に阻害すると、LTP の誘導は阻害されたが、LTD には影響がなかった。一方、高濃度 APV 薬で NMDA 受容体を完全に阻害すると、LTP、LTD とも誘導が阻害された。NMDA 受容体を一部阻害した状態で15分間テタヌス刺激を与えると、LTD は誘導されるが LTP は誘導されなかった。このことより LTP あるいは LTD を誘導するためには、NMDA が活性化されている時間ならびに活性化の強さが重要であることが判明し、特に細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇している時間が LTP と LTD のいずれを誘導するかを決定する重要な因子である可能性が示唆された。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。