View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Tottori University Research Result Repository

平成　21年　3月

吉田三穂　学位論文審査要旨

主　査　　佐　藤　建　三
副主査　　大　野　耕　策
同　　　　　畠　　義　郎

主論文

Cortical activity regulates corticothalamic synapses in dorsal lateral geniculate nucleus of rats

（皮質活動はラット外側膝状体における皮質-視床シナプスを制御する）

（著者：吉田三穂、佐藤武正、中村公一、金子武嗣、畠義郎）

平成21年　Neuroscience Research　掲載予定

学　位　論　文　要　旨

Cortical activity regulates corticothalamic synapses in dorsal lateral geniculate nucleus of rats
（皮質活動はラット外側膝状体における皮質-視床シナプスを制御する）

哺乳類視覚系は発達期に視覚経験依存的な可塑性を示す。視床の外側膝状体（LGN）から大脳皮質の一次視覚野（V1）への入力投射が大きな形態変化を示すことは既に知られているが、皮質内神経回路やV1からLGNへのフィードバック投射など、それ以外の神経回路の形態変化については未だほとんど不明である。そこで、LGNにおいてフィードバック投射軸索のシナプス前後部にそれぞれ特異的に発現している、小胞性グルタミン酸トランスポーター１（VGluT1）と代謝型グルタミン酸受容体１型α（mGluR1α）に注目し、フィードバック投射シナプスが神経活動依存的に変化するかどうかを検討した。

方　法

実験には発達期（21-49日齢）および成熟期（98日齢以上）のLong Evans ラットを用いた。まず、VGluT1 とmGluR1αがフィードバック投射軸索のシナプスを反映するかどうかを確かめるために、V1を化学損傷することでフィードバック投射の起始ニューロンを除去し、14日間生存の後、LGNのVGluT1とmGluR1αの発現を免疫組織化学染色法により調べた。次に、神経活動依存的にフィードバック投射シナプスが変化するかどうかを検討するために、浸透圧ミニポンプを用いてV1に$GABA_A$受容体のアゴニストであるムシモールを継続投与し、V1ニューロンの活動を抑制することで、LGNへのフィードバック入力を阻害した。様々な期間のV1抑制の後、LGNのVGluT1とmGluR1αの発現を免疫組織化学染色法により調べた。

結　果

V1に、興奮毒性を持つカイニン酸と逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを同時注入したところ、LGNのフルオロゴールドにより標識された部位で、VGluT1の免疫染色性の減弱が確認された。また、V1の損傷領域の大きさとLGNのVGluT1シグナルの減弱領域の広さに相関が見られたことから、VGluT1シグナルはV1からLGNへのフィードバック投射のシナプス前終末を反映することが確認された。さらに、VGluT1減弱領域でmGluR1αもまた減弱していたことから、mGluR1αシグナルはフィードバック投射のシナプス後部を反映

することが確認された。

フィードバック投射シナプスが神経活動依存的に変化するかどうかを確かめるために、発達期ラットのV1に2日、7日、14日、28日間のムシモール継続投与を行った。14日間、28日間のV1抑制の後、ムシモール投与皮質と同側のLGNで、VGluT1の染色性は有意に増加した。それに対して、mGluR1αは全ての群で有意に減少した。これらの変化が発達期に特異的かどうかを検討するため、成熟期ラットのV1に2日、7日、14日間のムシモール継続投与を行ったところ、VGluT1には有意な変化は見られず、mGluR1αは7日群でのみ有意に減少した。

考　察

発達期のV1の活動抑制は、フィードバック投射のシナプス後部に発現している受容体、mGluR1αのダウンレギュレーションをもたらし、さらに長期の抑制は、シナプス前終末に局在するトランスポーター、VGluT1の代償的なアップレギュレーションをもたらした。この結果はLGNからV1への求心性投射で報告されているのと同様に、フィードバック投射もまた発達期に神経活動依存的にその機能が変化することを示唆している。

ラット海馬の培養細胞において、神経活動の阻害によって mGluR1αの発現が低下することが報告されているが、今回の実験ではLGN の神経活動は阻害せず、フィードバック入力を除去することで mGluR1αの発現低下が生じた。したがって、シナプス入力がフィードバックシナプス後部の mGluR1αの発現に関わっていると考えられる。

また、ラット新皮質の培養細胞において、VGluT1 の発現が 48 時間の神経活動阻害により急速に増大することが報告されている。それに対して今回の実験では、14 日間または 28 日間という長期の抑制の後に VGluT1 の増加が見られた。このことは、各シナプスでのVGluT1 タンパクの増加の可能性に加えて、フィードバック投射軸索の増加といった形態的変化の可能性を示唆するものである。また、これらの制御は発達期に特有のものであることから、発達期においては、一定のフィードバック入力を保とうとする恒常的な仕組みが機能しているのかもしれない。

結　論

発達期、成熟期のラットのV1の活動を抑制し、V1からLGNへのフィードバック入力を阻害したところ、発達期においてフィードバック投射シナプスに発現しているVGluT1、mGluR1αの発現変化が顕著に見られたことから、V1からLGNへのフィードバック投射シナプスが、発達期特異的にV1の神経活動によって制御されることが示された。