

乙 第 号

杉村岳俊 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	杉村 岳俊
論文審査担当者	委員長		教授	北原 糺
	委員		教授	永渕 昭良
	委員		教授	斎藤 康彦
	(指導教員)			

### 主論文

TNF $\alpha$  is required for the production of T-type Ca<sup>2+</sup> channel-dependent long-term potentiation in visual cortex

視覚野において T 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル依存性長期増強を引き起こすためには TNF  $\alpha$  が必要である

Taketoshi Sugimura, Yumiko Yoshimura, Yukio Komatsu

Neuroscience Research 96 巻 37 - 44 頁

2015 年 7 月 発行

## 論文審査の要旨

感受性期に限局して起こる Hebb 型シナプス可塑性の一つである T 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル依存性長期増強 (T-LTP) が片眼遮蔽による非遮蔽眼反応の増強を担うことを示唆する報告がある。しかし、非遮蔽眼反応の増強に必要な  $\text{TNF } \alpha$  が T-LTP に関与するかは不明である。本研究では、感受性期のマウスおよびラットから作製した視覚野スライス標本を用いて、T-LTP に  $\text{TNF } \alpha$  が必要か検討した。

4 層の電気刺激により 2/3 層細胞に誘発されるシナプス後反応を細胞外記録した。 $\text{TNF } \alpha$  の機能阻害抗体あるいは  $\text{TNF } \alpha$  抑制剤は、2Hz 刺激を 15 分間与えることにより引き起こされる T-LTP の発生を阻止した。また、 $\text{TNF } \alpha$  ノックアウト ( $\text{TNF } \alpha$ -KO) マウスでは、T-LTP は起こらなかった。2Hz 刺激を 5 分間与えた場合、T-LTP はコントロール液中では起こらないが、可溶性  $\text{TNF } \alpha$  投与下では起きた。これらの結果は、 $\text{TNF } \alpha$  は T-LTP の誘発を促進し、その誘発に不可欠であることを示す。膜結合型  $\text{TNF } \alpha$  を可溶性  $\text{TNF } \alpha$  に変換する酵素 (TACE) の抑制剤 TAPI-0 存在下では T-LTP の誘発は抑制された。したがって、T-LTP の誘発に可溶性  $\text{TNF } \alpha$  が必要と考えられる。長期増強のどの時期に  $\text{TNF } \alpha$  が必要かを  $\text{TNF } \alpha$ -KO マウスを用いて調べた結果、T-LTP の誘発には 2Hz 刺激直後の限られた期間に  $\text{TNF } \alpha$  が必要であった。

本研究は、T-LTP の誘発に  $\text{TNF } \alpha$  が不可欠なことを明らかにしたもので、片眼遮蔽により引き起こされる非遮蔽眼反応の増強を T-LTP が担うという仮説を強く支持し、Hebb 型シナプス可塑性の中に  $\text{TNF } \alpha$  を必要とするものがあることを示した有意義な研究と評価できる。

## 参 考 論 文

1. Visual experience regulates the development of long-term synaptic modifications induced by low-frequency stimulation in mouse visual cortex

Taketoshi Sugimura, Mariko Yamamoto, Kazumasa Yamada,

Yukio Komatsu, Yumiko Yoshimura

Neuroscience Research, In Press, Available online 8 March 2017

2. Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex

Yoshiko Takeda-Uchimura, Kenji Uchimura, Taketoshi Sugimura,

Yuchio Yanagawa, Toshisuke Kawasaki, Yukio Komatsu,

Kenji Kadomatsu

Experimental Neurology, 274, 145–155, 2015

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに神経科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 29 年 6 月 13 日

学位審査委員長

耳鼻咽喉・頭頸部機能制御医学

教授 北原 糺

学位審査委員

分子・細胞動態学

教授 永渕 昭良

学位審査委員（指導教員）

神経情報伝達学

教授 斎藤 康彦