

Effects of LTP-inducing tetanic stimulations of the perforant path on the commissural inhibition and facilitation of dentate granule cell discharge

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神田, 益太郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1392

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 115号	学位授与年月日	平成 3年12月19日
氏名	神田 益太郎		
論文題目	Effects of LTP-inducing tetanic stimulations of the perforant path on the commissural inhibition and facilitation of dentate granule cell discharge (海馬歯状回の交連性抑制と交連性促進に及ぼす LTP 誘発性貫通路テタヌス刺激の影響)		

医学博士 神田 益太郎

論文題目

Effects of LTP-inducing tetanic stimulations of the perforant path on the commissural inhibition and facilitation of dentate granule cell discharge

(海馬歯状回の交連性抑制と交連性促進に及ぼすLTP誘発性貫通路テタヌス刺激の影響)

論文の内容の要旨

緒言：海馬歯状回には、反回性抑制と交連性抑制の2種のシナプス抑制が存在する。前者は、歯状回顆粒細胞の発火自体が抑制性介在細胞を介して顆粒細胞の発火を抑制するのに対して、後者は、対側海馬の興奮が海馬交連線維と抑制性介在細胞を介して顆粒細胞の興奮を抑制する。この2つのシナプス抑制は共に γ -aminobutyric acid(GABA)作働性であろうと推測されている。海馬貫通路にテタヌス刺激を与えて長期シナプス伝達増強(long-term potentiation: LTP)を誘発すると、反回性抑制は著しく減弱する。すなわち、テタヌス刺激により興奮性シナプス伝達が上昇すると、抑制性シナプス伝達は逆に低下する。この現象は細胞の興奮性調節機構、さらに記憶メカニズムにおけるLTPの役割を考察する上できわめて興味深い。したがって、本研究では、交連性抑制が従来予想されているようにGABA作働性であるか否か検討するとともに、LTP誘発に伴う交連性抑制の変化を観察して、LTP誘発に伴う脱抑制が反回性抑制に限らず、GABA性抑制一般に広く見られる現象であるか否か検討する。

方法：被験体には、雄のウィスター系ラットを用いた。実験は全て、ウレタン麻酔下急性実験で行なった。一側の歯状回門部に記録電極を、同側の貫通路に貫通路刺激電極を、また、対側の歯状回門部に交連線維刺激電極を刺入した。貫通路刺激により歯状回門部では単シナプス性電場電位が記録できる。この電場電位の構成成分である興奮性シナプス後電位と顆粒細胞の同期発射電位(population spike:PS)を測定した。交連性抑制の測定に当っては、対側歯状回門部(交連線維)を刺激した直後に貫通路を刺激して、貫通路-歯状回電場電位に対する交連線維刺激の効果を観察した。この手続きを、commissural-perforant (CP)刺激と呼ぶ。また、貫通路にパルス間隔20msで二連パルスを与え、第一反応のPSに対する第二反応のPSの比を求めて、反回性抑制強度の指標とした。

結果：CP刺激間隔5-8msで交連性抑制が、またCP刺激間隔11-20msで交連性促進が観察された。反回性抑制を強く増強するジアゼパム(1mg/kg, 腹腔投与)は、交連性抑制に対して有意な作用を示さなかった。しかし、ジアゼパム投与後、交連性促進は有意な低下を示した。このことは、交連性抑制にはGABAが関与せず、むしろ交連性促進に対してGABAが潜在的に抑制作用を及ぼしていることを示している。

貫通路テタヌス刺激により歯状回顆粒細胞にLTPを誘発すると、反回性抑制は有意に減弱したが、交連性抑制には変化が認められなかった。この時、交連性促進は増強され、この変化はCP刺激間隔19msで統計的に有意であった。この結果は、交連性促進に対して潜在的に作用していたGABA抑制がLTP誘発に伴って低下したことを示している。

考察：交連性抑制がジアゼパム非感受性であったことは従来の“交連性抑制のGABA作働性仮説”を否定するものである。したがって、LTP誘発に伴うGABA性抑制の変化を検討するに当っては、交連性抑制よりもGABA感受性である交連性促進の変化を重視した。交連性促進は、LTP誘発に伴って有意に増強した。この交連性促進の増強は、交連性促進に抑制作用を及ぼしていたGABA性抑制が低下したために惹き起こされたものと解釈される。したがって、この結果は、LTP誘発に伴うGABA性抑制の低下が、反回性抑制に限らず、一般的な現象であることを示している。さらに、非GABA性シナプス抑制である交連性抑制には変化が見られなかったことは、LTP誘発に伴う脱抑制がGABA性シナプス抑制に特異的な現象であることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、海馬における神経回路を電気生理学的に分析し、その可塑性の解明に寄与したものである。

中枢神経系のうち、海馬は記憶に関連する部位として知られ、テタヌス刺激（高頻度電気刺激）による長期シナプス伝達増強現象(Long-term potentiation:LTP)が、記憶のモデルとして関心を持たれてきた。

海馬歯状回での研究によれば、反回性抑制と交連性抑制の2種のシナプス抑制が知られている。反回性抑制の回路は、顆粒細胞の軸索である苔状線維の側枝がバスケット細胞を介して顆粒細胞にフィードバックするものであり、GABA 作働性である。また、交連性抑制は、交連線維から歯状回門部のバスケット細胞を経由して顆粒細胞に信号が送られるフィードフォワード回路である。

テタヌス刺激は LTP を誘発する一方、GABA 作働性の反回性抑制を段階的に減弱させ、結果として LTP の効果を蓄積させることが共同研究者によって報告された。この考え方を一般化すると、反回性抑制以外の抑制でも GABA 作働性ならば、LTP 誘発に伴って抑制が減弱し、これが LTP の蓄積現象に関与する、という可能性が考えられる。

本論文の目的は、以上の論点を踏まえ、LTP に伴う GABA 作働性抑制の脱抑制効果が、交連性抑制についても認められるか否かを検討することである。

実験動物にはウイスター系ラットのオスを用いた。ウレタン麻酔下に頭部を固定し正中切開を行なった後、交連線維用、貫通路用の各刺激電極、歯状回からの記録電極等を刺入した。

貫通路刺激により、歯状回門部では単シナプス性電場電位が記録できる。この電場電位の構成成分である興奮性シナプス後電位と顆粒細胞の同期発射電位を測定した。

交連性抑制の検討には3つの刺激方法を用いた。第1は交連線維単独刺激、第2は貫通路単独刺激、第3は交連線維刺激に引き続き貫通路刺激を組合わせたものである。貫通路単独刺激に比較して、両者の刺激間隔が 5 ms の場合は顆粒細胞の同期発射電位の抑制、即ち交連性抑制が見られ、19ms では逆に同期発射電位の増強、即ち交連性促進が観察された。

交連性抑制の変化と比較するために二連パルス刺激を貫通路に加え、第2反応の第1反応に対する同期発射電位の大きさを検討した。刺激強度と刺激間隔を系統的に変えることによって歯状回二連性抑制が分析可能となった。

最初に交連性抑制が GABA 作働性か否かについて検討し、次に貫通路にテタヌス刺激を行なって LTP を誘発した時の交連性抑制の変化について分析した。

以上の方法を用いた実験の結果、次のことが明らかとなった。

- 1) 交連性抑制は、GABA レセプターを介した抑制だと従来云われてきたが、ジアゼパムに感受性がなかったことから、GABA 作働性抑制ではない。
- 2) 交連性促進はジアゼパム投与により著しく抑制された。すなわち交連性促進に対する拮抗成分として GABA 作働性抑制が潜在的ながら存在する。
- 3) 非 GABA 作働性の交連性抑制では、貫通路 LTP による変化は見られなかった。
- 4) 交連性促進を拮抗的に制御する GABA 作働性抑制は、貫通路 LTP により減弱した。

以上の結果から、LTP による GABA 作働性抑制の減弱は、反回性シナプス抑制に限らず、より一般的な現象であること、さらにこの現象は、非 GABA 作働性シナプスにはなく、GABA 作働性シナプスに特異的な現象であることを明らかにすることができた。

以上によって本論文は博士（医学）の学位授与にふさわしいものと判断され、全委員の賛成によって審査を終了した。

論文審査担当者	主査	教授	森田之大			
	副査	教授	植村研一	副査	教授	大原健士郎
	副査	教授	川名悦郎	副査	助教授	藤井正子