

審査の結果の要旨

海馬ニューロン群の発火パターンと内側前頭前皮質ニューロンの膜電位変動の関係

氏名 西村 侑也

海馬は、動物の記憶形成や空間情報処理に関わる脳領域である。個々の海馬ニューロンはそれぞれが異なる空間情報を処理し、その情報は下流の様々な脳領域に伝達される。中でも内側前頭前皮質 (mPFC; medial prefrontal cortex) は、海馬が生成する情報の貯蔵を担うことが知られている。海馬から mPFC への情報伝達には、複数の海馬ニューロンが同時に活動すること (同期発火) が必要であり、海馬ニューロンの同期発火に伴って mPFC ニューロンの発火活動も変化する。このことから、海馬ニューロン群の同期発火の影響は、mPFC ニューロンが受け取るシナプス入力に反映されると考えられる。この神経メカニズムは、海馬-mPFC 神経回路のみならず、神経回路全般にあてはまる特性であると考えられるが、神経回路とシナプスをつなぐ直接的な証拠を示した研究は未だに存在しない。そこで本論文において西村は、海馬-mPFC 神経回路をモデルとして、海馬ニューロン群の発火パターンと mPFC ニューロンのシナプス入力を反映した膜電位変動を記録することで、脳領域間の情報伝達を支える神経メカニズムを明らかにすることを目的として研究を行った。

西村はラットから海馬ニューロン群の発火を記録するために、独自に電極セットを設計・作製した。また、mPFC ニューロンの膜電位変動を記録するために、電極セットを取り付けたラットから、ホールセルパッチクランプ記録を行う実験手法を開発した。二つの異なる電気生理学的手法を組み合わせることで、無麻酔条件下のラットから海馬ニューロン群の発火パターンと mPFC ニューロンの膜電位変動を同時記録する技術を初めて確立した。

次に西村は、確立した同時記録法で得られたデータを用いて、海馬ニューロン群の同期発火の大きさと mPFC ニューロンの膜電位変動の関係に着目して解析した。2 個以上の海馬ニューロンが 100 ミリ秒以内に発火したイベントを同期発火イベントとして検出し、同期発火前後の mPFC ニューロンの膜電位変動量を調べた。すると、同期発火する海馬ニューロン数が多くなるにつれて、一部の mPFC ニューロンの膜電位変動量が増大することが明らかとなった。このことから、海馬ニューロンの同期発火の大きさは、一部の mPFC ニューロンの膜電位変動に影響を与えることが明らかとなった。

また西村は、同期発火する海馬ニューロンの組み合わせ (同期発火パターン) に注目し、mPFC ニューロンの膜電位変動量との関係を調べた。西村は線形回帰分析によって、個々の海馬ニューロンの同期発火パターンから mPFC ニューロンの膜電位変動量を予測できるかどうかその可能性を調べた。すると、海馬ニューロンの同期発火パターンと同期発火直後に生じる mPFC ニューロンの膜電位変動量には関連があることを明らかとした。

最後に、動物の空間情報処理を担うと考えられている海馬場所細胞とそうでない非場所細胞を分類し、それぞれの細胞群が同期発火した時の mPFC ニューロンの膜電位変動との関係を調べた。すると、空間情報処理に関わる複数の場所細胞の同期発火は、非場所細胞の同期発火に比べて mPFC ニューロンの膜電位変動に反映されやすいことが明らかとなった。このことから、海馬が mPFC に伝達する全ての情報は、均一に伝達されるのではなく、一部の情報が選択的に伝達されることが示唆された。

本論文において西村は、ラットを用いて海馬ニューロン群の発火パターンと mPFC ニューロンの膜電位変動を同時記録する手法を確立した。この方法を用いて、海馬ニューロン群の同期発火パターンと mPFC ニューロンの膜電位変動量には関連があること、さらに海馬場所細胞の同期発火は mPFC ニューロンの膜電位変動に反映されやすいことを見出した。本論文は、海馬 mPFC の二つの脳領域をモデルとして、神経回路レベルとシナプスレベルをつなぐ情報伝達メカニズムの直接的な証拠の一つを提示したものであり、神経回路全般における領域間情報伝達の特徴に言及する初めての知見である。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。