

審査の結果の要旨

氏名 高 至輝

これまでの研究から、出生直後のマウスプルキンエ細胞は5本以上の登上線維から同じ程度の強さのシナプス入力を受けているが、生後の発達過程において、このうちの1本だけが選択的に強化されて「勝者(winner)」となり、それ以外の「弱者」の登上線維は、やがて除去されて、成熟マウスではほとんどのプルキンエ細胞が1本の「勝者」の登上線維によって支配されるようになることが知られている。本研究は、この生後発達期小脳の登上線維-プルキンエ細胞シナプスの刈り込みに対してシナプス伝達がどのような役割を持つかを解明することを目的とした。このために、まず生後マウスの一部の登上線維からプルキンエ細胞へのシナプス伝達を阻害する実験系を確立した。そして、出生直後のプルキンエ細胞に結合する複数の登上線維の中から1本の登上線維だけが強化される選別過程と、それ以外の過剰な登上線維シナプスの除去過程において、シナプス伝達が果たす役割を解析した。得られた結果は以下にまとめられる。

1. 生後マウスの一部の登上線維からの伝達物質放出を阻害するため、レンチウイルスを用いてtetanus toxin light chain (TNLC)を発現させ、その効果を電気生理学的手法により評価した。その結果、TNLCを発現した登上線維からプルキンエ細胞へのシナプス伝達はレンチウイルスを投与した数日後から有意に阻害された。
2. 生後1日にレンチウイルスにより一部の登上線維にTNLCを発現させたマウスを生後20日以降に形態学的に解析した。その結果、シナプス伝達が阻害されて機能的には「弱者」である登上線維であっても、プルキンエ細胞の樹状突起にシナプスを形成して、形態学的には「勝者」となり得ることが明らかになった。しかし、このような「シナプス伝達が阻害された勝者」の登上線維は、「シナプス伝達が正常な勝者」の登上線維に比べて、プルキンエ細胞の樹状突起への伸展の程度が有意に縮小していた。
3. さらに、生後発達過程の形態学的解析により、「シナプス伝達が阻害された勝者」の登上線維は、「シナプス伝達が正常な勝者」の登上線維に比べて、樹状突起へシナプス領域を拡大するのが有意に遅いことが明らかとな

った。しかし、生後発達が終了した時点においては、両者の存在の割合に有意差はなかった。

4. 生後20日以降において、「シナプス伝達が阻害された勝者」の登上線維が結合しているプルキンエ細胞では、その細胞体に登上線維シナプスが残存している割合が、「シナプス伝達が正常な勝者」の登上線維に支配されるプルキンエ細胞に比べて、有意に高かった。すなわち、前者では、細胞体からの余剰な登上線維シナプスの除去過程が障害されていることが明らかにになった。

以上、本研究は、生後発達期のマウス小脳の登上線維-プルキンエ細胞シナプスの刈り込みにおいて、シナプス伝達に依存する過程と依存しない過程があることを初めて明らかにしたものである。登上線維シナプスの刈り込みは、生後発達期の神経回路再編成と機能成熟の代表的なモデルとされており、本研究は、そのメカニズム解明に重要な貢献をなすことが期待されることから、学位の授与に値するものと考えられる。