

氏名 小林 千晃

ニューロンは細胞体から樹状突起という線維構造を伸ばしている。樹状突起は上流の細胞からの情報を興奮性シナプス入力として受け取り、脱分極応答として細胞体に伝えている。複数の細胞からのシナプス入力は細胞体へ伝わる過程で統合される。この際、ニューロンが脱分極し発火閾値に達すると活動電位が発生し、情報は下流の細胞へと出力される。

従来、樹状突起は周囲の細胞から受け取った情報を細胞体へ伝える以外の機能を有していないと考えられてきた。しかし近年、樹状突起はシナプス入力を非線形に加算し、ニューロンの活動動態を多様化している可能性が示唆された。これは樹状突起が積極的に情報演算を行っていることを意味している。

ただし、こうした樹状突起に関する知見は、シナプスを人工的に活性化させることで得られたものである。そのため、脳内で生じる自然なシナプス入力に対し、樹状突起がどのような情報処理を行っているのかについて不明な点が多い。そこで小林は、樹状突起が自然なシナプス入力に対して行う情報処理機構に迫った。

1. 一部のシナプス入力は細胞体に伝わらない

本研究では自然なシナプス入力に注目するため、多数の自発的な神経活動が観察されるラット海馬切片培養を用いていた。シナプスの後部構造であるスパインがシナプス入力を受け取ると、スパイン内へ Ca^{2+} が流入する。そこで、 Ca^{2+} イメージング法を用いて CA3 錐体細胞樹状突起へのシナプス入力を蛍光強度変化として捉えた。同時に、細胞体よりパッチクランプ法を用いて興奮性シナプス後電流 (EPSC) を記録した。

小林はシナプス入力と EPSC のタイミングを比較することで、一部のシナプス入力は EPSC と同時に記録されないことを発見した。このことから小林は、一部のシナプス入力は細胞体に伝わらず、EPSC を発生させていないと推察した。また、各スパインへのシナプス入力が EPSC と同時に記録された確率 (EPSC probability) を算出したところ、EPSC probability はスパインごとに異なることを見出した。

次に小林は、スパインの形態と EPSC probability との関係性を調べた。スパインは形態によって電気的性質や受容体の発現量が異なる。そこで、 Ca^{2+} イメージングを行った後、超解像顕微鏡を用いてスパイン形態を観察した。しかし、スパインの体積や長さには EPSC probability との相関はなかった。このことは、スパインの電気特性や受容体の発現量ではシナプス入力が細胞体へ到達することの成否を説明できないことを意味している。

最後に小林は、EPSC が記録されるシナプス入力 (有効なシナプス入力) と EPSC が記録されないシナプス入力 (無効なシナプス入力) で Ca^{2+} 蛍光強度変化率 ($\% \Delta F/F$) を比較したところ、有効なシナプス入力の方が大きいことを見出した。これまでに、抑制性シナプス入力が個々のスパインへの Ca^{2+} 流入を調節していることが示唆されている。そのため小林は、本現象が抑制性シナプス入力によって引き起こされていると考えた。

2. 抑制性シナプス入力が興奮性シナプス入力を無効化している

本現象への抑制性シナプス入力の関与の可能性を検証するために、小林は GABA_A 受容体阻害薬 picROTOXIN を細胞内適用した。その結果、EPSC probability の分布は高確率側にシフトすること

がわかった。また小林は、抑制性シナプス入力によって一部の興奮性シナプス入力細胞体へ到達できていないとすれば、picrotoxin の細胞内適用により EPSC 頻度が増加すると考えた。そこで、2細胞から同時パッチクランプ記録を行い、一方にのみ picrotoxin を細胞内適用したところ、picrotoxin を適用した細胞は EPSC 頻度が高かった。これらの結果から小林は、抑制性シナプス入力により、一部の興奮性シナプス入力は細胞体へ伝わらず、無効化されていると推察した。

3. 樹状突起は一部のシナプス集団の情報のみを細胞体へ伝えている

同期シナプス入力数の増加に伴い EPSC probability は高くなる一方で、80%付近で一定に達した。この結果から小林は、同期シナプス入力には細胞体で EPSC が発生しやすい組み合わせと、発生しにくい組み合わせがあると考えた。この可能性を検証するために、まずスパインを同期シナプス入力数に基づいて分類した。そして、logistic regression を用いて、シナプス入力の EPSC 発生確率に対する線形項の係数 β を各スパイン集団に推定した。推定された β は一方が 0 付近にある二峰性の分布を示していた。 β が 0 であるシナプス集団への同期シナプス入力は EPSC の発生確率に寄与しない。すなわち、一部のスパイン集団への情報だけが細胞体に伝わると考察した。

本研究により、樹状突起は抑制性シナプス入力によって一部の興奮性シナプス入力のみを細胞体に伝えていることがわかった。また、抑制性シナプス入力の効果は、特定の同期シナプス入力だけを細胞体へ伝えるために働いていることも示唆された。ニューロンは複数の情報を受け取る一方で、その出力応答は選択的である。樹状突起は、受け取った情報を抑制性シナプス入力によってフィルタリングすることで、ニューロンの選択的な発火活動を実現していると考えられる。

過去の研究では、シナプス入力を人工的に惹起し、また、GABA 受容体などの多くの受容体を阻害した状態で行われてきた。本現象はそうした人為的な操作を施さず、自然なシナプス入力に注目することで初めて発見されたものである。

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。