

氏名(本籍)	やま だ とし や 山 田 俊 哉 (神奈川県)		
学位の種類	医 学 博 士		
学位記番号	博 甲 第 683 号		
学位授与年月日	平成元年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	Formation and differentiation of neuronal circuits in the spinal cord of rats (ラット脊髄における神経回路網の形成と分化) (dissertation 形式)		
主査	筑波大学教授	医学博士	中 西 孝 雄
副査	筑波大学教授	医学博士	林 浩 一 郎
副査	筑波大学教授	医学博士	松 下 松 雄
副査	筑波大学助教授	医学博士	久 保 武 士
副査	筑波大学助教授	薬学博士	後 藤 勝 年

## 論 文 の 要 旨

### 《目 的》

哺乳動物では脊髄神経回路網の形成過程がこれまでおもに形態学的ならびに行動学的に研究されていたが、脊髄内の個々の神経回路網の形成、発達過程について、詳細な生理学的研究はなされていない。そこで本研究では(1)脊髄反射路(2)脊髄下行路(3)リズム運動発現のための脊髄介在ニューロン回路網についてその機能分化と発達過程を明らかにすることとした。

### 《標本及び方法》

胎生14.5日から生後8日までのラットの摘出脊髄標本、脳幹-脊髄標本、腰髄-後肢標本を用い、in vitroにて電気生理学的、形態学的ならびに薬理学的手法を用いて系統的に解析を行った。

### 《結 果》

(1) 後肢領域を支配する腰髄での脊髄反射は胎生15.5~16.5(出生5~6日前)に出現した。一方、Horseradish peroxidase (HRP) 標識法による一次求心性線維の灰白質内の投射像から、この反射が多シナプス性に伝達されていることを同定した。また、脊髄反射の潜時と運動核内に投射する一次求心性線維側枝・シナプスブトンの形態の定量的解析結果から単シナプス性反射は胎生18.5日に出現することを明らかにした。さらに胎生及び新生ラットの後肢伸筋運動ニューロンから細胞内記録を行い、末梢神経からのシナプス入力の空間パターンを解析した。その結果、伸張反射と拮抗抑制の

反射路は胎生期にすでに成熟動物のパターンに分化しており、一方、皮膚反射、屈曲反射の伝達路では抑制性の経路が遅れて分化していることを示唆する結果を得た。

(2) 脊髄下行路から腰髄運動ニューロンへの多シナプス性及び単シナプス性効果は反射路と同じく胎生15.5～16.5日に出現した。一方、脳幹と第一頸髄の系統的な微小刺激実験から、最初に機能を開始する脊髄下行路は網様体脊髄路であることを同定した。また局所的なシナプス伝達遮断による解析から、成熟動物と異なり、この多シナプス性下行路効果は腰髄内の介在ニューロンによってのみ伝達されることがわかった。さて、反射路と下行路の相互作用は、両伝達路の機能が出現した1日後の胎生17.5日に出現した。この相互作用は抑制路を遮断しても影響をうけないことから両伝達路に共通の介在ニューロンでの興奮性入力の不応期による遮断によると結論された。すなわち、下行路と反射路は初め互いに独立して分化し、後に両者からの入力を統合する共通の介在ニューロン回路網が形成されることが示唆された。

(3) 新生ラット腰髄-後肢標本において、興奮性アミノ酸であるN-methyl-D, L-aspartate (NMA)が腰髄のリズム形成神経回路を励起し、運動ニューロンに歩行運動に関連した律動的な発射活動を誘発することを見いだした。これに基づきNMAにより誘発される腰髄前根発射活動を指標とした介在ニューロン回路網の発達過程を解析し、NMAによる周期的な前根の発射活動は脊髄反射路から下行路が未だ殆ど機能していない胎生15.5日に認められた。さらに、この周期的な運動ニューロンの発射活動のパターンは胎生17.5～18.5日に、左右同期したリズムから交代性リズムに変化した。この左右の交代性リズムの出現には、抑制路の遮断実験から、抑制路の発達が関与することが示唆された。

以上(1)(2)(3)の結果から脊髄神経回路網の形成過程では、初めに個々の基本的な神経回路網が形成され、その後発達とともにこれらの神経回路網間の機能的結合が構築されると考えられた。

## 審 査 の 要 旨

個体発生において神経回路網の形態と機能の発達を明らかにすることは、高度に分化した神経系の機能を解析する上で、有名なアプローチの一つと考えられる。本研究は、ラットを用いて、電気生理学的面を主体に形態学的面から、①脊髄反射路と②脊髄下行路の形成や機能の発達過程を解析し、これらの神経回路が、発達の初期において、それぞれ独立して形成され、後に神経回路網が相互に機能的に結合することを明らかにした。また、薬理学的面から興奮性アミノ酸を用い、リズム運動発現に関与する脊髄介在ニューロンの回路網を電気生理学的に解析し、運動ニューロンの周期的な発作活動パターンを明らかにした。

本研究の成果は、脊髄における神経回路網の形態的並びに機能的分化を考察する上で、意義深く秀れたものであると高く評価できる。

よって、著者は医学博士の学位授与を受けるに十分資格ありと認める。