

氏名(本籍)	ひら さわ はじめ 平 沢 統 (栃 木 県)
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	博 乙 第 1773 号
学位授与年月日	平成13年11月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	生物科学研究科
学位論文題目	Studies on Photoreceptor-Horizontal Cell Synaptic Transmission by Analysing Spontaneous EPSCs in the Retinal Horizontal Cells of the Carp (コイ網膜水平細胞の自発的興奮性シナプス後電流解析による視細胞-水平細胞間のシナプス伝達の研究)
主査	筑波大学教授 理学博士 斎藤建彦
副査	筑波大学教授 農学博士 田仲可昌
副査	筑波大学助教授 医学博士 中谷敬
副査	都立科学技術大学教授 理学博士 山田雅弘

論 文 の 内 容 の 要 旨

網膜を含む脳神経系の情報伝達はシナプスで行われる。一般に、シナプス前細胞は刺激によりその末端から伝達物質を放出し、シナプス後細胞へとその情報を伝える。一方、網膜の視細胞が光の情報を2次ニューロンへ伝える様式は特異的で、暗時に視細胞から神経伝達物質が持続的に放出されており、光刺激でその放出が止まるということが知られている。しかし、どのような機序で伝達物質が放出されるのかについては、これまで明らかにされていなかった。

神経回路としてのシナプスを保存した状態でのコイ網膜のスライス標本を作製し、赤錐体視細胞が主として入力している水平細胞のひとつであるH1型水平細胞に関して、視細胞-水平細胞間シナプス伝達を電気生理学的に研究を行った。水平細胞間のギャップ結合を阻害して、細胞間の漏れ電流を阻害することにより、錐体視細胞から水平細胞へのシナプスの放出に伴う微小な自発性の興奮性シナプス後電流(sEPSC)を記録することに成功した。

このsEPSCが、減衰時定数0.7msというショットノイズ状の非常に早いシナプス電流であることを見出し、その平均ピーク振幅と出現頻度とを用いて、視細胞-水平細胞シナプスに対する制御メカニズムを定量的に解明した。赤色光照射やカルシウムチャンネルを阻害するコバルト投与は、出現頻度のみを変えることから前シナプス側を抑制し、またAMPA型グルタミン酸受容体の拮抗剤(CNQXやGYKI52466)は、振幅のみを変えることから後シナプス側の受容体を抑制し、制御することを同定した。sEPSC出現頻度が、シナプス電流レベルと比例することから、sEPSC出現頻度は緩電位光応答振幅を規定していることを示唆した。

また、AMPA型グルタミン酸受容体の脱感作の阻害剤CTZ投与によって、sEPSCの時定数の増大を引き起こすことから、細胞膜電位の脱分極や光応答の増大を説明できることを示した。さらに、グループIIIの代謝型グルタミン酸受容体の拮抗剤L-APBにより、sEPSCの頻度減少を引き起こすことから前シナプスに作用しており、視細胞から放出されたグルタミン酸は視細胞自身に負のフィードバックをかけていることを示唆した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究論文は、視細胞－水平細胞間シナプス伝達における持続的な神経伝達物質の放出が微少な自発性の興奮性シナプス後電流 (sEPSC) の集合であることを明らかにした。このことは、多くの研究者が、試みて出来なかった視細胞からの神経伝達物質のシナプス顆粒を単位として量子的な放出の記録に成功したもので注目に値する。さらに、このsEPSCを用いたシナプス伝達の定量的解析により、シナプス伝達の制御メカニズムの一端を明らかにした点は、今後の網膜における情報伝達様式のより一層の解明に役立つ。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。