

氏名・（本籍）	西村基志（福岡県）		
学位の種類	博士（学術）		
学位記番号	生工博甲第192号		
学位授与の日付	平成24年12月31日		
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	ラット海馬スライスにおいて見られる、シナプス可塑性のリズムバースト位相による変化		
論文審査委員会	委員長	教授	古川 徹 生
		〃	永 松 正 博
		〃	森 江 隆
		〃	夏 目 季代久
		〃	石 井 和 男

学位論文内容の要旨

ラットの *in vivo* の海馬内では、4~12Hz の θ 波や、12~35Hz の β 波、35Hz 以上の γ 波等が観察され、記憶活動に関わっている。さらに、てんかん発作時には異常な脳波であるてんかん波が観察され、てんかん発作時には記憶活動が阻害される。また、*in vitro* においてもこれらの脳波は誘導する事が出来る。この研究ではラット海馬スライス上で記憶活動に重要な関わりを持つと考えられる β 波と、病的なリズムであるてんかん波をシナプス可塑性の点から *in vitro* 上の海馬スライスで比較し違いについて考察することを目的とした。

第1章では、序論として、海馬の構造、役割機能、機能リズムと病理リズムの紹介、シナプス可塑性の説明を行った。

第2章での実験方法としては、電極の抵抗を 1~2M Ω に保った記録電極を用いて、細胞外記録法によりリズムの測定を行った。また、Carbachol(アセチルコリン受容体作動薬)によって β 振動を、GABAZINE(GABAA 受容体阻害薬)によりてんかん様発火を誘導して記録を行った。シナプス可塑性的な変化を調べるためのシナプス長期増強(LTP)実験では、pEPSP を誘導するために Schaffer collateral を刺激し stratum radiatum にて pEPSP を発生し実験を行った。また、刺激強度は：pEPSP の傾きの最大値の 2/3 で行い、LTP を誘導する θ バースト(TBS)刺激は、：100Hz、5 発のバーストを 200ms おきに 5 発与えた。また、LTP の評価には、pEPSP の傾きを用い比較した。実験では TBS 刺激を行う位相を振動中のバースト中(0°)、バースト直後(15° or 60°)、バーストとバーストの間(180°)、バースト直前(330°)のそれぞれに分けて実験を行った。

第3章の実験結果では、まず、Carbachol 投与前、投与後の pEPSP の変化を調べた、

pEPSP は CA3, CA1 部位共に有意に減少した。てんかん様発火の pEPSP は CA3 部位で GABAZINE 投与後に有意な増加が見られたが最大値との間には余裕が見られ、CA1 では有意な変化が無かった。これにより、シナプス可塑性実験を行う事が可能であると証明された。また、 β 振動、てんかん様発火共に、TBS 無しの状況下では pEPSP は経時的な変化は見られなかった。

次に本実験であるバースト位相別刺激実験を行った、 β 振動での CA3 部位では、全ての位相で有意な LTP が見られ、CA1 では振動外の 180° や 330° のみで有意な LTP が見られた。てんかん様発火においては CA3 では、全ての位相で有意な LTP が見られず、CA1 では 180° や 330° で有意な LTP が見られた。

この β 振動に対してアトロピン(ムスカリニックアセチルコリン受容体阻害薬)を投与し、 β 振動を消失させた状態での LTP について調べてみると、この状態では全ての位相で LTP は見られなかった。てんかん様発火においてはムシモール(GABAA 受容体作動薬)を投与し、同じくてんかん様発火を消失させた状態でのシナプス可塑的な変化について調べたが、こちらでも LTP や LTD は見られなくなった。また、LTP に関与している NMDA 受容体の阻害薬である AP5 を投与すると、 β 振動、てんかん様発火での全ての位相で共に LTP や LTD が見られなくなった。

これらの結果から、第 4 章では考察を行った。てんかん様発火では CA3 において LTP が見られなかった一方で β 振動は観察されたので、 β 波では学習ができ、てんかん波では学習が阻害されるという違いは CA3 部位におけるシナプス可塑性にあることが示唆された。また、神経細胞レベルにおいて、CA3 の細胞集団での β 振動ではカルシウムストアが正常に働き LTP が誘導されるのに対して、てんかん様発火では ATP が枯渇し、カルシウムストアが正常に働かない結果 LTP が誘導できないのでは無いかと考察を行った。

β 波は、記憶の内部表象と外部から入力される感覚情報との比較に関わっていると考えられ、その時、LTP のようなシナプス可塑性が起こっていると考えられる。 β 波バースト開始の直前で CA3, CA1 の LTP が生じると言う今回得られた結果は、 β 波バーストが、上記、比較処理の CA3, CA1 における同期的な時間タイミングを制御している可能性を示唆している。

よって、本論文は、博士(学術)の学位論文に値するものと認める。

学位論文審査の結果の要旨

本論文に関し、調査委員から β 振動やてんかん様発火における各位相の取り方、今回の実験の意味などについて質問がなされたが、生理的な脳波である β 波と病的な脳波であるてんかん様発火の比較の観点からいずれも著者から満足な回答が得られた。

また、公聴会においても、多数の出席者があり、てんかんにおける CA3 で LTD になる理由や、リズムと LTP, LTD の関わり等について質問があった。先の質問に対してはカル

シウム流入量による BCM 仮説、後者の質問に対しては生理的な β 波と病的な δ 波の違いについて触れ、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文調査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が博士（学術）の学位に十分値するものであると判断した。