

研 究 主 論 文 抄 録

論文題目 脊髄背側交連核に投射するグリシン作動性シナプス前終末の Ca^{2+} チャネルサブタイプ
(Ca^{2+} channel subtypes on the glycinergic presynaptic terminals projecting to rat spinal dorsal commissural nucleus)

熊本大学大学院自然科学研究科 情報電気電子工学 専攻 人間環境情報 講座
(主任指導 村山 教授)

論文提出者 野中 喜久
(by Kiku Nonaka)

主論文要旨

中枢神経は、主に脳と脊髄から成り、情報の伝達と処理は神経細胞（ニューロン）間のシナプスを介して行われる。シナプス情報の入力部である樹状突起は細胞体から複数伸びる突起で、そこには神経伝達物質を受け取る受容体やさまざまなシグナル伝達分子が配置され、興奮または抑制性シナプス後電流（EPSC, IPSC）を生じ、さらに興奮性シナプス後電流は活動電位を発生させる。この活動電位が電気信号となって軸索末端のシナプス前部（シナプス前終末）まで伝わると膜電位の変化によってアクティブゾーン上の電位依存性カルシウム（ Ca^{2+} ）チャネルが開き、 Ca^{2+} の流入を引き起こす。流入した Ca^{2+} によってシナプス前終末のシナプス小胞と細胞膜が融合し、神経伝達物質の開口放出が起こる。シナプス前終末から放出される神経伝達物質には興奮性伝達物質のグルタミン酸やアセチルコリン、抑制性伝達物質の γ -アミノ酪酸（GABA）やグリシンなどがあり、これらはいずれもシナプス小胞に貯蔵されている。放出された神経伝達物質がシナプス後膜上にある受容体に結合することでそのシグナルがポスト側へ伝わる。このようなシナプスは神経細胞のいたるところで形成され1つのニューロンへの入力は数千または数万ともいわれている。また、その入力シグナルには前述したように抑制と興奮があり、ニューロンはこれら複数の入力の情報統合を行い、次のニューロンへと伝達する。

このシナプスに関する研究はシナプス前部や後部の膜電位変化を電気信号として記録する電気生理学的手法や蛍光色素やカルシウム濃度の変化をイメージングした形態学的手法が用いられている。いずれもシナプスに存在する受容体やイオンチャネルをターゲットとしており、神経回路の解明が進められている。

本研究はシナプス前終末からの神経伝達物質の放出に関与する電位依存性 Ca^{2+} チャネルに着目した。これまでの報告では電位依存性 Ca^{2+} チャネルは電気生理的性質と薬理的性質によって高閾値型 Ca^{2+} チャネル（L、N、P、Q、R型）と低閾値型 Ca^{2+} チ

チャンネル (T 型) に分類され、その分布が脳領域によって異なっていることが明らかにされている。しかし、これらの報告はスライス標本や培養細胞を用いたものであり、生体のしかも単一神経終末部における分布とはいいいがたい。また、脳幹の聴覚中継巨大シナプスや小脳籠細胞のようにシナプス前終末が大きければパッチ電極を直接接着し、その電位変化を記録し解析が可能であるが、哺乳類の中枢神経終末の大部分は $1\mu\text{m}$ 以下の微小神経終末であり、直接パッチすることが出来ない。そこで興奮および抑制性シナプス前微小神経終末部が多数付着した単一ニューロンの‘シナプス・ブートン’標本を使用した。本標本には生理機能を有した神経終末部が多数付着しており、自発性や活動電位依存性の神経伝達物質の放出による電気信号を記録することが可能である。本研究では抑制性グリシン作動性神経終末部にどのような Ca^{2+} チャンネルのサブタイプが存在し、グリシンの自発性ならびに活動電位依存性遊離を起こしているかを明らかにした。

まず、グリシン作動性介在ニューロンが豊富に投射しているラット脊髄の脊髄背側交連核 (SDCN) ニューロンの‘シナプス・ブートン’標本を作製した。グリシン作動性神経終末部からのグリシン放出によって発生するシナプス後電流 (IPSC) を SDCN ニューロンの細胞体より記録する。活動電位依存性のグリシン放出は単一神経終末部 (ブートン) を選択的に電気刺激し、その結果、生じた eIPSC (evoked IPSC) を観察するとともに Ca^{2+} チャンネル阻害薬 (antagonist) や作動薬 (agonist) を用いて薬理的にその効果を解析した。これまで GABA を放出する GABA 作動性神経終末については、Murakami らが海馬 CA1 ニューロンを用いて L、N、P/Q 型 Ca^{2+} チャンネルが存在し、GABA の放出を調節していることを報告している (2002)。しかし、同じ抑制性伝達物質であるグリシン作動性神経終末に存在する Ca^{2+} チャンネルのサブタイプは未解明であり、本研究で初めて明らかとなった。その結果、GABA 作動性神経終末と異なり、P 型と R 型 Ca^{2+} チャンネルが主にグリシンの放出を調節しており、N 型と L 型は補助的な働きをしていると考えられた。また、T 型と Q 型はほとんど機能していない。同じ抑制性の神経伝達物質である GABA とグリシンの神経終末部においてその分布が異なることは興味深い。一方、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸作動性神経終末部との違いについても今後検討する余地がある。

このグリシン作動性神経終末の機能解析は情報伝達の基本単位である中枢神経シナプスの化学伝達物質放出メカニズムの解明であり、記憶や学習機構のモデル化や人工知能の開発へと結びつくと考えている。