

令和元年5月15日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08493

研究課題名(和文)聴覚同時検出器細胞における特徴的なシナプス分布の意義の解明

研究課題名(英文) Synaptic clustering regulates the auditory coincidence detection in low tuning frequency neurons.

研究代表者

山田 玲 (Yamada, Rei)

名古屋大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70422970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、左右の音入力同時検出器として働くことで両耳間時差(ITD)検出を行うトリ層状核(NL)神経細胞を対象に、ITD検出における樹状突起機能の解明を目指す。これまでに長い樹状突起を持つ低周波数領域の細胞では、シナプス入力遠位部に集中し、大きく減衰して細胞体に届くことを明らかにしてきた。今回、電気生理実験やシミュレーション実験により、シナプス入力による局所脱分極がカリウム電流の増加とシナプス電流の減少を引き起こすことで、シナプス電位が入力強度依存的に減衰することが分かった。さらにこの減衰によってNL細胞でのITD応答性が幅広い音圧に対して維持されることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

樹状突起におけるシナプス統合過程の詳細な解析は、大脳皮質や海馬の錐体細胞等で精力的に行われているが、これらの細胞は生理学的機能が単純ではないため、個体の機能発現における役割については明確になっていない。これに対し、NL細胞は両耳入力の同時検出器として働くことで音源定位に関わるという、その生理機能が明確である。本研究は、このNL細胞樹状突起におけるシナプス統合過程の入力強度依存性に着目し、その同時検出における機能的意義を直接明らかにした。本研究の成果は、音源定位機構の詳細だけでなく、神経回路機構一般における樹状突起の担う機能的な役割の解明にもつながり得る。

研究成果の概要(英文)：Neurons in nucleus laminaris (NL) of birds are the coincidence detector of binaural inputs and involved in processing of interaural time difference (ITD) for sound localization. NL neurons with low tuning frequency (low-CF neurons) have prominently long dendrites. However, contributions of dendrites to the ITD processing are still enigma. Previously, we found that synaptic inputs were clustered at distal dendrites of low-CF neurons. In this study, we found that voltage responses generated at distal dendrites were strongly attenuated particularly at the strong inputs. Model study revealed that the clustered inputs at distal dendrite generated large depolarization, which decreased synaptic current and increased K⁺ channel conductance, then increased the extent of attenuation in an intensity-dependent manner. We concluded that the synaptic clustering at distal dendrite would regulate the size of synaptic potential and maintain the ITD processing according to the input intensity.

研究分野：神経生理学、細胞生理学

キーワード：音源定位 樹状突起 同時検出 層状核

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

蝸牛器官で捉えられた音の情報は活動電位の時系列信号として、蝸牛神経核に始まる脳幹の聴覚神経核群に伝えられる。これらの神経核では時間情報および音圧情報が個別に抽出され、その後、並列した神経回路で処理される。特に音情報の左右差は重要であり、動物は両耳に到達する音の時間差 (両耳間時差: ITD) を手がかりの一つとして音源定位を行う。鳥類においては、

層状核 (NL, Nucleus Laminaris) 神経細胞が両側の蝸牛神経核から音の時間情報をコードした興奮性シナプス入力を受け、このシナプス入力の同時検出器として働くことで、ITD を検出する。聴覚情報は蝸牛器官において周波数分解を受け、特徴周波数 (CF) ごとに平行処理されるが、NL においても細胞が CF ごとに整列し、CF ごとの ITD 検出を行う。細胞の形態も CF 領域ごとに異なり、樹状突起は CF が低い領域ほど長くなり、低い CF 領域の細胞 (LF 細胞) は他の領域の細胞に比べ 7 ~ 20 倍長い特徴的な樹状突起を持つ (図 1)。NL 細胞における樹状突起は高精度の ITD 検出を実現するために最適化されていると考えられるが、ITD 検出において樹状突起の果たす役割は分かっておらず、CF ごとに樹状突起の長さが異なることの意味も明らかではない。我々はこれまでに、主に電気生理学的手法を用いることで、LF 細胞においては樹状突起遠位部の細かい分枝部分に興奮性シナプス入力が集まっていることを明らかにしてきた (図 2)。またこのような遠位への入力は大きく減衰して細胞体に届くことも分かった。シナプス入力を集中させることは、入力部位局所での大きな電位変化を引き起こし、非線形的なシナプス統合様式を作り出す可能性がある。そこで今回はこのような特徴的なシナプス分布によって LF 細胞がどのような統合様式を持つのかに焦点を当てて研究を行った。

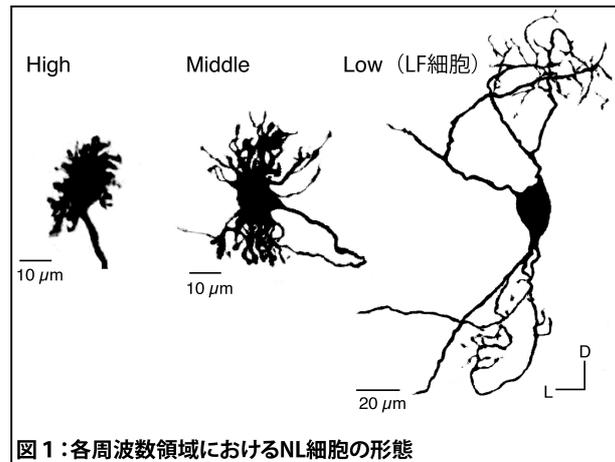


図 1: 各周波数領域における NL 細胞の形態

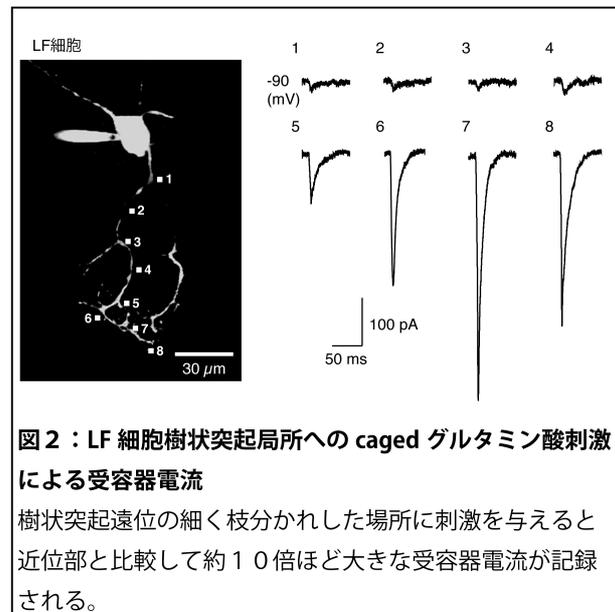


図 2: LF 細胞樹状突起局所への caged グルタミン酸刺激による受容器電流

樹状突起遠位の細く枝分かれした場所に刺激を与えると近位部と比較して約 10 倍ほど大きな受容器電流が記録される。

2. 研究の目的

本研究では LF 細胞の樹状突起における特徴的なシナプス分布に焦点を当て、樹状突起局所へのシナプス入力がどのように細胞体へ伝えられ、どのように統合されるのかを詳細に解析する。このことから ITD 検出における樹状突起の役割を明らかにすることを目的とする。これらのことを通じて、周波数領域ごとに樹状突起の形態および性質が異なることの生理学的意義を理解する為の手がかりを得ることを目指す。

3. 研究の方法

孵化後二ワトリ NL の LF 細胞を主な対象に、ホールセルパッチクランプ記録下においてグルタミン酸アンケーシングを行い、局所樹状突起におけるグルタミン酸受容体を刺激した。

(1) 細胞体に届くシナプス電位の入力強度依存性を解析することで、局所での電位変化の影

響を調べる。

(2) コンピュータシミュレーション上でNLのLF細胞を再構築し、入力部位局所での電位変化、チャンネル活性等を評価する。さらに同時検出精度に対する影響を調べることで、特徴的なシナプス分布のITD検出における生理学的意義を包括的に理解する。

4. 研究成果

(1) グルタミン酸アンケーシングにおいて、レーザー出力を段階的に変化させることで細胞体に届く電位の入力強度依存性を調べた(図3)。その結果、遠位を刺激した場合には入力強度が増加しても細胞体に届く電位はあまり増加しなかった。さらにカリウムチャンネルを阻害した状態で同様の実験を行ったところ、細胞体に届く電位は増加するが、その程度は入力が大きいくほど大きい傾向にあった。これらのことから、遠位におけるシナプス入力、入力強度依存的に減衰すること、この減衰過程にはカリウムチャンネルが関与することが示唆された。

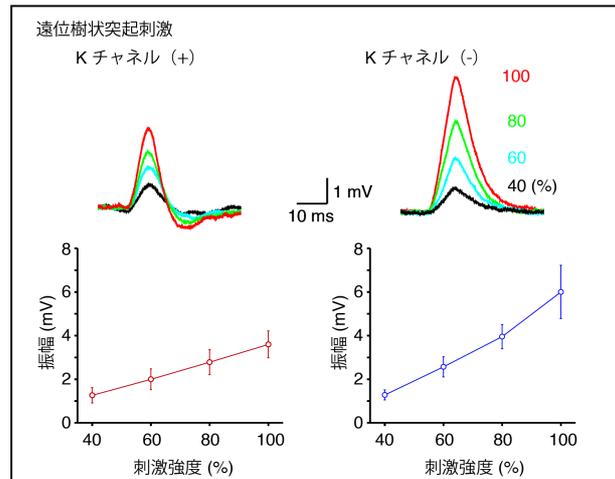


図3：遠位から細胞体に届くシナプス電位の入力強度依存性とカリウムチャンネルの関与

レーザー強度を段階的に変えて遠位樹状突起を刺激した際に細胞体で記録されるシナプス電位。電極内液にCsを加えることでKチャンネルを阻害した場合(右側)、電位応答は増大するが、特に刺激が強い時に顕著であった。

(2) 次にコンピュータシミュレーションを用いて詳細なメカニズムを検討したところ(図4)、シナプス入力を遠位樹状突起に集中させることにより、局所でより大きな脱分極が発生し、入力強度依存的な減衰を引き起こすことが分かった。さらにこの減衰には脱分極によるカリウムチャンネル電流の増加とシナプス電流の減少が関与することも分かった。またこのような効果は細い樹状突起ほど強かった。

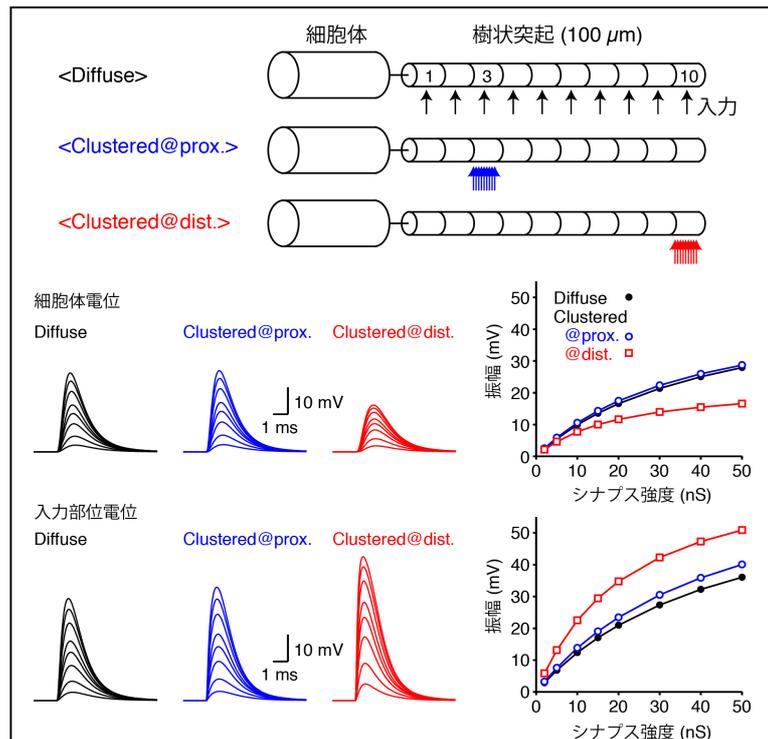


図4：シミュレーションによる入力部位依存性の検討

シナプス入力を遠位樹状突起に集中させる(赤)と局所で大きな脱分極が観察されるが、細胞体に届く電位は逆に小さくなる。この減衰は入力強度依存性であり、遠位樹状突起に入力した場合は片側入力のみでの活動電位の発生が強く抑制された。

(3) このような樹状突起局所における非線形的減衰がITD検出にどのような効果を持つのかを、同様のシミュレーションで検討した。その結果、大きな入力の時に効率的に減衰が起こることで片側のみでの発火が抑えられ、幅広い音圧に対してITD応答性を維持する仕組みとして働くことが示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計6件)

Rei Yamada, Hiroshi Kuba

Synaptic clustering regulates the auditory coincidence detection in low tuning frequency neurons.

The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019)
2019年3月29日

山田 玲

音源定位回路におけるシナプス分布の入力周波数依存的制御
生理学研究所シナプス研究会「神経回路の構築から昨日発現に至る統合的理解」
2018年12月4日

山田 玲

Functional roles of dendritic integration in auditory coincidence detector neurons of birds.

第10回NAGOYAグローバルリトリート
2018年2月16日

山田 玲、久場博司

トリ聴覚同時検出器細胞の樹状突起におけるシナプス統合特性
第40回日本神経科学大会
2017年7月22日

山田 玲

聴覚同時検出における非線形シナプス統合の役割
第94回日本生理学会大会
2017年3月28日

山田 玲、久場博司

トリ聴覚同時検出器細胞の樹状突起におけるシナプス統合特性
第39回日本神経科学大会
2016年7月22日

〔その他〕

ホームページ等

名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学科ホームページ内「研究室紹介」
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/cell-science/physiol1/

名古屋大学医学系研究科細胞生理学 独自ホームページ
<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/saibouseiri/index.html>

researchmap
<https://researchmap.jp/ryamada/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。