

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700330

研究課題名(和文) 感覚機能代償における大脳皮質側方抑制の役割

研究課題名(英文) The role of lateral inhibition in compensation of sensory function

研究代表者

実木 亨 (JITSUKI, Susumu)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：10546675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では抑制性神経伝達の変化に着目し、代償的な感覚機能の向上が長期的に維持されるメカニズムの解明を目的としている。

視覚機能の剥奪後2日目において、体性感覚野の4層から2/3層で形成される興奮性伝達(大脳皮質の縦方向の神経伝達)が強化され、剥奪後7日目において興奮性伝達の強化は見られなくなるが、皮質2/3層-2/3層間の側方向への抑制性伝達(側方抑制)が強化されるという事を明らかにした。さらにこのような抑制性伝達の強化には2/3層の抑制性神経細胞におけるセロトニンシグナルが関わっていることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Loss of one type of sensory input can cause improved functionality of other sensory systems. This form of plasticity, cross-modal plasticity, is well established. We have previously shown that visual deprivation (VD) induces trafficking of the AMPA-type glutamate receptors into layer 4 to layer 2/3 synapses (Jitsuki et al., 2011). VD leads to sharpening of the functional whisker-barrel map at layer 2/3. However, the mechanism maintaining sharpened functional whisker barrel map is still unclear. In this study, we found that VD increases evoked miniature inhibitory postsynaptic current (evoked mIPSC) and IPSC/excitatory postsynaptic current (EPSC) ratio in the layer 2/3 to 2/3 synapses (lateral pathway), but not in the layer 4 to 2/3 (vertical pathway). Moreover, VD sharpened functional whisker-barrel map in layer 2/3 of the barrel cortex. These results indicate that VD enhances lateral inhibition and that maintains sharpened neural circuits in the barrel cortex.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学一般

キーワード：側方抑制 バレル皮質 シナプス可塑性

1. 研究開始当初の背景

ラットのひげは外界の情報を取得するうえで重要な感覚器官であり、ラットのひげからの入力体性感覚野の一つであるバレル皮質に投射する。バレル皮質にはバレルとよばれる直径 300 μm ほどの細胞集団により形成される機能的カラム構造が存在し、それぞれのバレルはひとつのひげに対応して反応するという整然とした1対1の機能的なマップが形成される。このような系は感覚入力が大脳皮質の回路形成に及ぼす影響を解析する上で優れたモデルとして、当研究室を含め広く用いられてきた(高橋ら Science 2003 Petreanuら Nature 2009)。

このような重要な感覚器の一つが事故や病気などにより障害を受けた時、残存している感覚器系において可塑的な変化が起こることにより代償的にその能力の向上などがみられる現象を Cross modal plasticity という (Bavelier and Neville Nat Rev Neurosci. 2002)。その例は数多く報告されているが (Lessard ら Nature 1998, Theoret ら J Physiol 2004, Lomber ら Nat Neurosci 2010)、その分子細胞メカニズムは未だ不明なままであった。最近申請者らは、この現象の背景にはシナプス可塑性の分子基盤である AMPA 受容体のシナプス移行があるという仮説のもと、バレル皮質の神経回路がほぼ完成した時期 (生後 21 日 - 23 日) において、視覚を剥奪した動物のバレル皮質の第 4 層から第 2/3 層で形成されるシナプスにおいて、セロトニン分泌量が増加することにより AMPA 受容体のシナプスへの移行が促進され、興奮性入力が増強されることによりひげの触覚機能が向上するという事を明らかにした (實木ら Neuron 2011)。また、視覚機能の剥奪後 7 日目の時点でひげを用いた行動課題において優れた成績を示しているため、このようなひげによる触覚機能の向上は 7 日間維持

されているという事が既に分かっている (實木ら 未発表データ)。しかしながら 4 層から 2/3 層間のシナプスにおける AMPA 受容体の移行は、視覚剥奪後 2 日目では見られるが、7 日目ではほぼ見られず伝達強度は通常レベルに戻っていた。そのため 7 日目における触覚機能の向上は興奮性ではない別のメカニズムにより神経回路が精緻化され機能が維持されているということが考えられる。このことから申請者はバレル皮質の各カラムの 2/3 層-2/3 層間において側方抑制が強化されることによって、感覚情報入力時に各カラムごとの入力のコントラストが強化され、鋭敏な感覚機能を示すのではないかと仮説に至った。

2. 研究の目的

視覚剥奪動物のひげ依存的な触覚機能に注目し、代償的な感覚機能の向上が維持されるメカニズムについて解明することを目的とし、

(1) ひげによる触覚機能が向上するうえでのバレル皮質層間の側方抑制の生理的意義を明らかにする。

(2) セロトニンなどの神経修飾物質のシグナルに注目し、側方抑制の強化が維持されるメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

これまでに視覚剥奪後 7 日目の動物において、電気生理学的解析によりバレル皮質 2/3 層-2/3 層間の抑制性伝達が強化されていることを既に発見している (図 1 Preliminary

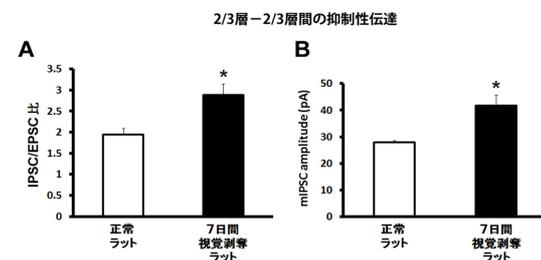


図 1 Preliminary data

A. バレル皮質2/3層錐体細胞におけるIPSC/EPSC比(刺激電極は側方向に設置)
B. バレル皮質2/3層錐体細胞におけるevoked miniature IPSC(刺激電極は側方向に設置)

data)。しかしながらはじめに垂直方向の興奮性伝達が強化され(實木ら Neuron 2011)、そのあとに側方向への抑制性入力が増強さ

れるようになるための回路メカニズムが不明である。今回申請者は視覚剥奪初期において強化された4層-2/3層間の興奮性伝達は、2/3層の錐体細胞だけでなく、抑制性の介在細胞への入力においても強化され、その入力により活性化され側方抑制が強化されているのではないかとこの仮説を立てた。

そこで本実験では抑制性ニューロンへの興奮性伝達の変化に着目し、視覚機能を剥奪した動物のバレル皮質2/3層の抑制性ニューロンにおけるAMPA受容体のシナプス移行とその生理機能の解析をする。

また、これまでに明らかにしたラットの視覚剥奪後2日のバレル皮質におけるセロトニン分泌量の増加のバレル皮質2/3層の側方抑制強化における役割を明らかにするため、セロトニン受容体の機能阻害をした状態における側方抑制を電気生理学的に解析する。

4. 研究成果

視覚剥奪後7日目のバレル皮質において、Current clamp法を用いて神経細胞の発火パターンから抑制性神経細胞を同定し、その細胞への4層からの興奮性入力をストロンチウム(Sr^{2+})存在下でみられる微小興奮性シナプス後電流(Sr^{2+} -mEPSC)を指標として測定した。視覚剥奪後7日目において抑制性神経細胞への興奮性入力の強化が認められた(図2)。さらに、バイオサイチン染色を用いて細

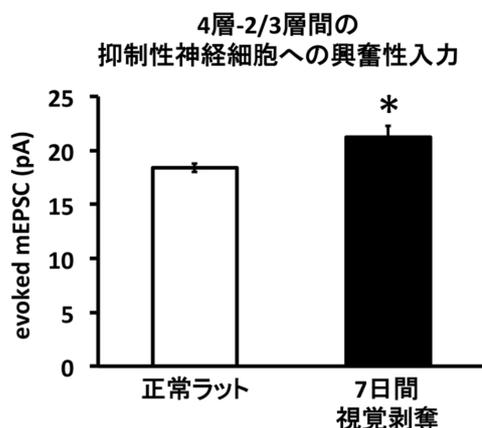


図2

胞の形態も同時に観察することにより、軸索を隣接しているカラムまで伸長している抑制性神経細胞でのみ興奮性入力の強化が見

られた。

視覚剥奪動物のバレル皮質2/3層-2/3層間の抑制性伝達強化におけるセロトニンの役割を明らかにするため、セロトニン受容体の阻害剤であるKetanserinもしくはVolinanserinを視覚剥奪直後に投与し、バレル皮質の第2/3層の神経細胞を刺激して、隣接したカラムの第2/3層の錐体細胞で入力経路特異的は微小抑制性シナプス電流である evoked miniature IPSC(Sr^{2+} -mIPSC)を測定した。視覚剥奪後2日目・7日目ともにバレル皮質2/3層-2/3層間の抑制性伝達強化の抑制が認められた(図3)。このことから視覚剥奪後2日

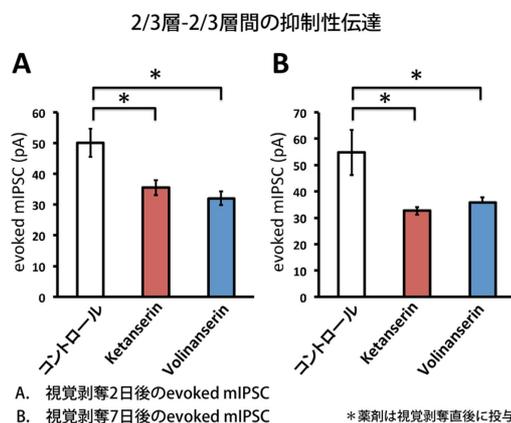


図3

目のバレル皮質において見られたセロトニン分泌の増加は興奮性伝達だけではなく、2/3層-2/3層間の抑制性伝達の長期的な強化にも寄与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Miyazaki, T., Kunii, M., Jitsuki, S., Sano, A., Kuroiwa, Y., Takahashi, T. Social isolation perturbs experience-driven synaptic glutamate receptor subunit 4 delivery in the developing rat barrel cortex. *Eur J Neurosci* 37,1602-1609 (2013). (査読有)

doi: 10.1111/ejn.12188

〔学会発表〕(計 6 件)

該当無し

Jitsuki, S., Nakajima, W., Takahashi, T.
[Nogo receptor signaling restricts
experience-driven synaptic AMPA receptor
trafficking in adult brain.] Annual meeting of
the Society for Neuroscience, 2013年11月9
日, San Diego convention center, CA, USA

Jitsuki, S., Nakajima, W., Takahashi, T.
[Nogo receptor signaling restricts
experience-driven synaptic AMPA receptor
trafficking in adult brain.] Cold spring harbor
meeting - Wiring the brain – 2013年7月18
日, Cold spring harbor Laboratory, NY, USA
中島 和希, 實木 亨, 高橋 琢哉「視
覚剥奪ラットの体性感覚野における側方
抑制の強化」第36回日本神経科学大会,
2013年6月20日, 京都国際会館(京都
府)

實木 亨, 中島 和希, 高橋 琢哉

「Nogo受容体シグナルは成熟脳における
AMPA受容体シナプス移行を制御する」第
36回日本神経科学大会, 2013年6月20
日, 京都国際会館(京都府)

實木 亨「Cross-modal plasticityの分
子機構」富山大学研究推進事業シンポジ
ウム2012-神経機能回復の新地平-, 2012
年12月6日, 富山大学(富山県)[招待
講演]

中島 和希, 實木 亨, 高橋 琢哉「視
覚剥奪ラットの体性感覚野における側方
抑制の強化」第36回日本神経科学大会,
2012年9月18日, 名古屋国際会館(愛
知県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

実木 亨 (JITSUKI Susumu)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号: 10546675

(2) 研究分担者

該当無し

(3) 連携研究者