HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	中枢神経系における軸索の興奮性制御機構に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	大浦, 峻介
Description	配架番号：2442
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13428号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74235
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shunsuke_Oura_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　大　浦　峻　介

審査担当者	主査	教授	渡邉　雅彦
	副査	教授	田中　真樹
	副査	准教授	矢部　一郎
	副査	教授	大場　雄介

学 位 論 文 題 名

中枢神経系における軸索の興奮性制御機構に関する研究
(Studies on regulatory mechanisms of axonal excitability in central nervous system)

本研究は，軸索の興奮性制御機構を解明するために，海馬苔状線維終末から軸索活動電位の直接記録を行い，詳細が不明であった後脱分極の特性を明らかにしたものである。第一章では，軸索細胞膜の容量性放電に伴う成分に加え，電位依存性 Na^+チャネルと K^+チャネルが後脱分極の発生に関与することを明らかにした。第二章では，反復刺激による軸索スパイクの減弱現象を発見し，この機構に後脱分極による電位依存性 Na^+チャネルの定常的な不活性化が関わることを明らかにした。第三章では，後脱分極が軸索終末への Ca^{2+}流入量を活動依存的に制御することを明らかにした。

審査にあたり，まず副査の田中真樹教授からマウス海馬苔状線維を実験に用いる意義について質問があり，申請者は中枢神経系の軸索はこれまでの軸索研究に用いられてきたイカの巨大軸索と形態的，電気生理学的な性質が異なるため，哺乳類であるマウスの中枢神経系を用いることで軸索機能の再考を行う必要があると回答した。次に，細胞体と軸索終末の後脱分極の違いについて質問があり，申請者は苔状線維終末と顆粒細胞では後脱分極の振幅や発生機構に違いを認めると回答した。また，後脱分極のうち容量性放電成分が制御する割合について質問があり，申請者は後脱分極の振幅の大部分を容量性成分が制御すると回答した。最後に，ベラトリジンは resurgent 型 Na^+チャネルを特異的に活性化するのか質問があり，申請者はベラトリジンが特異的な活性化薬ではなく，現状では十分な特異性をもつ Na^+チャネル活性化薬は存在しないと回答した。

続いて副査の矢部一郎准教授より，他の軸索では後脱分極は記録されるのか質問があり，申請者はトカゲの運動神経で認められると回答した。次に，神経伝達物質の放出に関与するシナプス前終末に存在するタンパク質に，後脱分極が与える影響について質問があり，これらのタンパク質は膜電位センサーを有しておらず，後脱分極が直接影響を与える可能性は低いと回答した。

副査の大場雄介教授からは，軸索での活動電位の変調がシナプス伝達に影響を及ぼす機序について質問があり，申請者は活動電位の変調が軸索終末部への Ca^{2+}流入量を変化させ，神経伝達物質の放出量が変化することによって，シナプス伝達強度を変化すると回答した。次に，resurgent 型 Na^+チャネルの後脱分極への寄与を検討するために，Na^+チャネル遺伝

子のノックアウトマウスを使用することは可能かという質問があり，申請者は resurgent 型 Na^+チャネルに関与するとされているβ4 サブユニットのノックアウトマウスを用いて後脱分極の変化を検討した先行研究を引用し，本研究への応用の可能性について回答した。

最後に主査の渡邉雅彦教授より，今回明らかにした後脱分極の発生機構は海馬苔状線維以外の軸索の後脱分極にも当てはまるものか質問があり，申請者は容量性成分，Na^+チャネル成分，K^+チャネル成分が他の軸索の後脱分極に関与すると考えられるが，成分ごとの寄与は軸索ごとに異なる可能性があると回答した。次に，resurgent 型 Na^+チャネルに関与するサブユニットについて質問があり，申請者は Na^+チャネルの副次的サブユニットの一つであるβ4 サブユニットの関与が報告されていると回答した。最後に，軸索に存在する細胞内ストアのリアノジン受容体からの Ca^{2+}放出が後脱分極に与える影響について質問があり，申請者は後脱分極の発生に Ca^{2+}依存的な機構が関与しない実験結果を示し，細胞内ストアからの Ca^{2+}放出は後脱分極の発生機構に直接影響しないと考えられると回答した。

この論文は，中枢神経系軸索の後脱分極の発生機構を電気生理学的手法とシミュレーションを用いて定量的に検討し，後脱分極が軸索終末の興奮性制御に与える影響を明らかにした点において高く評価され，今後，脳の情報処理機構の解明につながることが期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。