

氏 名 足澤 悦子

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 966 号

学位授与の日付 平成 18 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Quantitative analysis of AMPA and NMDA receptors
in the retino-and cortico-geniculate synapses as
revealed by SDS-digested freeze-fracture replica
labeling(SDS-FRL)

論文審査委員	主 査 教授	久保 義弘
	教授	重本 隆一
	教授	伊佐 正
	助教授	宮田 真理子
	教授	藤本 豊士（名古屋大学）

論文内容の要旨

Quantitative analysis of AMPA and NMDA receptors in the retino- and cortico-geniculate synapses as revealed by SDS-digested freeze-fracture replica labeling (SDS-FRL)

Relay cells in the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN) receive two types of glutamatergic inputs; retinogeniculate (RG) and corticogeniculate (CG) synapses. These two types of synapses have been well characterized electrophysiologically and morphologically, and Sherman and Guillery (1998) have classified them as a driver which brings the information to be relayed, and a modulator which serves to modulate thalamic transmission of the driver input. The single RG input has a large number of synaptic contacts on the postsynaptic cells and shows large amplitude in postsynaptic response. On the contrary, the single CG input has a small number of synaptic contacts and elicits smaller amplitude in the same type of postsynaptic cells. It has been shown that the synaptic transmission at both RG and CG synapses is mediated via AMPA and NMDA receptors. However, it has not been elucidated how AMPA and NMDA receptors contribute to the distinct postsynaptic responses mediated by these two types of synapses. She, therefore, examined the expression pattern of AMPA and NMDA receptors in RG and CG synapses in the dLGN using a highly quantitative immunoelectron microscopic method, SDS-digested freeze-fracture replica labeling (SDS-FRL). The SDS-FRL revealed that synaptic size of individual RG synapses ($0.035 \pm 0.023 \mu\text{m}^2$; median = 0.029, $n = 111$) was significantly smaller than that of CG synapses ($0.062 \pm 0.022 \mu\text{m}^2$; median = 0.058, $n = 72$). RG synapses expressed 1.7 to 3 times higher density of AMPA receptors than CG synapses but the total number of AMPA receptors per synapse was similar between these synapses. On the other hand, CG synapses expressed 1.6 to 3 times more NMDA receptors than RG synapses but the density of NMDA receptors was similar between these synapses. These results suggest that distinct expression patterns of AMPA and NMDA receptors in RG and CG synapses contribute to establishment of distinct functional properties of the driver and modulator transmission in the visual information processing.

論文の審査結果の要旨

背側外側膝状体核 (dLGN) の中継神経細胞は、グルタミン酸を神経伝達物質とする 2 種類の入力、すなわち網膜視神経細胞からの RG (retino-geniculate) 入力、および大脳皮質視野からの CG (cortico-geniculate) 入力を受ける。両入力は、いずれも AMPA 受容体と NMDA 受容体を介して伝達されるが、RG 入力はシナプス伝達のドライバーとして、CG 入力はレギュレーターとして機能していることが示唆されている。単一の RG 入力線維は多数のシナプス結合を有して大きな応答を引き起こすのに比して、CG 入力線維のシナプス結合の数は少なく応答も小さいことが知られている。

申請者足澤悦子氏は、両入力の伝達の差異、特に AMPA 受容体と NMDA 受容体の寄与の差異を、分子形態学的に明らかにすることを目的として、RG シナプス、および CG シナプスを対象として、SDS-digested freeze-fracture replica labeling (SDSFRL) 法という先導的手法を用いて定量的な解析を行った。

申請者は、CG シナプスと比較して RG シナプスにおいては、シナプス面積が約半分であること、AMPA 受容体密度が約 2 倍であること、AMPA 受容体総数は同程度であること、NMDA 受容体密度が同程度であること、NMDA 受容体総数は約半分であることを見いだした。さらに、RG シナプスの中には、中継神経細胞への入力ではなく、介在神経細胞への入力が混入している可能性があるため、介在神経細胞を同定した上での解析も行い、その割合が極めて低いこと、中継神経細胞へのシナプスの場合と比して、性質に大きな違いはないことを確認した。

申請者は、これらの分子基盤が、これまでに知られている RG シナプスが近位に CG シナプスが遠位に多いという性質と共に、視覚情報処理における、RG 入力および CG 入力の、それぞれドライバーおよびレギュレーターとしての役割を支えていることを推測した。

本研究は、CG シナプスおよび RG シナプスの受容体の厳密な定量的比較解析という、SDS-FRL 法でなければなしえない、これまで行われていなかった研究に取り組んだ先駆的なものである。また、技術的に難度の高い実験であるにもかかわらず、データの質は高く、また、充分な量のデータを収集している。そのため、導かれた結論の信頼性は高く、今後のこの分野の研究の礎になるものと評価できる。

以上のように、本論文は、背側外側膝状体核の中継神経細胞における網膜視神経細胞と大脳皮質からの入力の差異の分子基盤を明らかにするために、SDS-FRL 法により、それぞれのシナプスサイズ、受容体密度、受容体数等を解析したもので、明確な新奇性を持った、優れた論文である。よって、審査委員会は、全員一致で、本論文が学位論文として相応しいものであると判断した。