

氏 名 平尾 顕三

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1461 号

学位授与の日付 平成 23 年 9 月 30 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 Developmental change of noradrenergic function in  
lateral superior olivary nucleus

論文審査委員 主 査 教授 吉村 由美子  
教授 鍋倉 淳一  
教授 箕越 靖彦  
教授 福田 敦夫（浜松医科大学）

## 論文内容の要旨

The lateral superior olivary nucleus (LSO) is an auditory relay center within the brain stem which encodes interaural differences in sound level that is used to localize the sound source. It achieves this by integrating glutamatergic input from the ipsilateral ear, via the ventral cochlear nucleus (VCN), and  $\gamma$ -amino butyric acid (GABAergic)/ glycinergic input from the contralateral ear, via the medial nucleus of the trapezoid body (MNTB). The circuit matures during the first three postnatal weeks, undergoing several structural and functional changes that are affected by afferent activity. The modulation of this neuronal activity in the LSO by neuromodulators may participate in this circuit maturation.

The present study describes novel and robust effects of noradrenaline (NA) on LSO synaptic function. Using whole cell patch clamp recordings from mouse LSO neurons in both *in vitro* slice and acutely dissociated neuron preparations, the present study demonstrates noradrenergic inhibition of VCN-LSO glutamatergic synaptic transmission via presynaptic  $\alpha_2$  adrenergic receptors. This noradrenergic action decreased during development so as to disappear by hearing onset, two weeks after birth. This developmental decrease is independent of any change in voltage-dependent calcium channels and G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels, two common downstream effectors of  $\alpha_2$  adrenergic receptors. NA also modestly inhibited MNTB-LSO GABA/glycinergic synaptic transmission via presynaptic  $\alpha_2$  adrenergic receptors, and this inhibition also decreased developmentally to be absent by hearing onset. These results indicate that NA may regulate glutamatergic and GABA/glycinergic transmission elicited by the spontaneous afferent activity observed in the brainstem auditory system before hearing onset.

To probe whether endogenous activation of these adrenergic receptors may shape LSO synapses, NA content was depleted by DSP-4 neurotoxin treatment. This pharmacological NA depletion reduced both the functional loss of VCN-LSO afferent inputs, and the strengthening of residual synapses, that occurs during development. In addition, there was a reduced pruning of LSO dendrites in the rostro-caudal direction in the NA depleted mice.

These results demonstrate the developmental effects of presynaptic  $\alpha_2$  adrenergic receptors in the LSO, and indicate a possible contribution of NA to the development of LSO neuronal circuits.

## 博士論文の審査結果の要旨

外側上オリーブ核 (LSO) は脳幹腹側に位置する中枢聴覚神経核の一つであり、同側の耳からの音情報を同側の蝸牛核 (VCN) を介し興奮性入力として、反対側の耳からの音情報を反対側のVCNおよび同側の内側台形体核 (MNTB) を介し抑制性入力として受け取り、両入力を統合することにより両耳間音圧差の検出に寄与すると考えられている。LSOは他の中枢聴覚神経核同様、周波数局在 (tonotopy) を持つことが知られており、外側に低周波数、内側に高周波数特性をもつニューロンが局在している。このようなtonotopicなLSO神経回路の形成は、齧歯類において生後三週以内に生じる。例えばこの時期には、LSOニューロンおよびLSOへの入力線維の形態的、機能的変化が観察されており、以上の発達変化が蝸牛由来の神経活動に依存して起こることが報告されている。したがって、神経調節因子によるシナプス活動の調節が回路発達に寄与する可能性が示唆される。

本研究で出願者は脳幹スライス標本を用い、LSOニューロンからのホールセルパッチクランプ記録により、ノルアドレナリンがプレシナプスのアドレナリン $\alpha 2$ 受容体の活性化を介し、VCN-LSO求心性線維刺激に伴うEPSCを抑制することを見出した。さらに、ノルアドレナリンの伝達物質放出抑制作用がhearing onset前の時期に発達に伴い減少すること、この発達減少がアドレナリン $\alpha 2$ 受容体下流の電位依存性カルシウムチャンネルや内向き整流性カリウムチャンネルの変化と独立して起こることが分かった。したがって、ノルアドレナリンがhearing onset前の時期に脳幹聴覚神経回路で観察される自発神経活動に伴う興奮性入力を調節している可能性が示唆された。

更に、発達初期に内因性ノルアドレナリン機能を薬物により脱落させた動物を用い、この時期に観察されるVCN-LSO求心性線維の機能的なエリミネーションと残存する入力の強度の増加、およびLSOニューロンのrostrocaudal方向の樹状突起のプルーニングがこの動物で阻害されることを見出した。

加えて、出願者は同じく脳幹スライス標本を用い、ノルアドレナリンがMNTB-LSO求心性線維のプレシナプスのアドレナリン $\alpha 2$ 受容体の活性化を介し、GPSCを抑制することを見出した。このノルアドレナリン作用も興奮性入力の場合同様hearing onset前の時期に発達に伴い減少することが分かった。

以上の研究から、ノルアドレナリンがLSO神経回路の発達に寄与していることが示唆された。

本論文は、LSO神経回路を対象とした電気生理学的・形態学的手法を用いた解析から、ノルアドレナリンがVCNからLSOへの興奮性投射の発達に重要であることを示している。これは聴覚機能の発達機構に新たな知見を加えるものであり、博士論文に値するものと、審査委員全員一致で判断された。