

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏名 堀部 尚子

論文題目

Ni<sup>2+</sup>-sensitive T-type Ca<sup>2+</sup> channel currents are regulated in parallel with synaptic and visual response plasticity in visual cortex

(視覚野においてNi<sup>2+</sup>感受性T型Ca<sup>2+</sup>チャネル電流はシナプスと視覚反応の可塑性と並行して制御される)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員 久場博司 

名古屋大学教授

委員 幸崎浩三 

名古屋大学教授

委員 齋藤江元 

名古屋大学教授

指導教授 小松由紀夫 

## 論文審査の結果の要旨

大脳皮質視覚野の機能は、感受性期と呼ばれる生後発達の一時期の視覚体験を通して向上する。感受性期にラットの片眼を4日以上遮蔽すると、遮蔽眼と非遮蔽眼の刺激により視覚野ニューロンに誘発される反応にそれぞれ抑圧と増強が生じる。感受性期に限局して起こるT型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル依存性の長期増強(T-LTP)が非遮蔽眼反応の増強を担うことを示唆する結果が報告されている。T-LTPの誘発は低濃度の  $\text{Ni}^{2+}$  により阻害される。低閾値T型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルには  $\text{Ca}_v3.1$ 、 $\text{Ca}_v3.2$ 、 $\text{Ca}_v3.3$  の3種類のサブタイプがあるが、 $\text{Ca}_v3.2$ だけが高い  $\text{Ni}^{2+}$  感受性を示すので、 $\text{Ca}_v3.2$ がT-LTPの誘発に必要と考えられる。T-LTPの年齢依存性を規定する分子機構は未だ不明である。

本研究では、T-LTPの発達に伴う変化が、 $\text{Ca}_v3.2$ の変化による可能性を検討した。この目的で、ラット視覚野スライス標本を用いて、2/3層錐体細胞からホール・セル記録を行い、 $\text{Na}^+$ チャネルと $\text{K}^+$ チャネルを薬理学的に阻害した条件下で  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル電流の測定と解析を行った。

本研究の新知見と意義を要約すると以下のとおりである。

1.  $-100\text{ mV}$  の保持電位から $-40\text{ mV}$ への脱分極ステップにより誘発される  $\text{Ca}^{2+}$ 電流は、高閾値  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル阻害薬の影響を全く受けず、T型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの選択的阻害薬の投与により消失することを見出した。この知見に基づき、この脱分極ステップを用いてT型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル電流を解析した。
2. T型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル電流の  $\text{Ni}^{2+}$  感受性は、開眼前には非常に低く、感受性期には高くなり、成熟すると再び低くなった。暗室飼育すると、成熟しても  $\text{Ni}^{2+}$  感受性は高いままであった。
3.  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを介して流入した  $\text{Ca}^{2+}$  は、多くの場合そのチャネルの存在する膜の近傍にある分子を介して作用すると考えられており、発達とともに細胞が大きくなるので、単位膜面積当たりの電流（電流密度）の発達に伴う変化を調べた。
4. 総T型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル電流密度には発達に伴う変化は見られなかった。低濃度(50  $\mu\text{M}$ )の  $\text{Ni}^{2+}$  投与により消失した電流で評価した  $\text{Ca}_v3.2$  電流の密度は、開眼前では小さいが、感受性期には非常に大きくなり、成熟すると再び小さくなつた。しかし、暗室飼育すると、成熟しても大きな電流値が維持された。
5. 以上の所見は、 $\text{Ca}_v3.2$  電流の年齢と経験に依存する変化はT-LTP及び眼優位可塑性のものと同様であることを示し、T-LTPの発達に伴う変化が  $\text{Ca}_v3.2$  T型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル電流の調節を介して起きることを示唆する。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	堀部 尚子
試験担当者	主査	入場博 内場	奈崎浩三 吉川和也	指導教授 小松由紀夫 水谷

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. T型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの特性について
2. NMDA受容体依存性長期増強とT型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル依存性長期増強の特性の相違について
3. 視覚機能の発達におけるシナプス可塑性の役割について
4.  $\text{Ca}_v3.2$  T型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの欠損により生じる発達異常について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、視覚神経科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。