

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
グループ共同研究実施報告書（平成26年度～平成27年度）

〔研究分野： ② 〕

1. グループ共同研究代表者

所属機関・職名・氏名
埼玉医科大学 医学部・講師・伊丹 千晶

2. 研究課題名

発達期パレル皮質における異なる性質のスパイクタイミング可塑性

3. 日本側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表・埼玉医科大学・医学部・講師・伊丹千晶
分担・大阪大学・医学系研究科・准教授・木村文隆

4. 米国側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

The Cain Foundation Laboratories.
The Jan and Dan Duncan Neurological Research Institute.
Assistant Professor. Hui-Chen Lu

5. 研究期間 平成25年4月1日～平成27年3月31日

6. 研究の概要、成果及び意義（1000字）

最近、我々は、4層-2/3層(L4-L2/3)間において臨界期開始と同時にスパイクタイミング依存性可塑性(STDP)の性質が劇的に変化し、2/3層→4層順の発火による長期抑圧の獲得が臨界期開始に強く関与することを示した(Itami et al. J. Neurosci. 2012)。すなわち、生後2週目にはL4-L2/3シナプスはLTPだけのSTDPを示す。一方この時期、L2/3へは、視床からLTDだけのSTDPが存在することを見出した。従って、2/3層へは、4層からのLTP-STDPと、視床からのLTD-STDPとの2つの逆向きのSTDPが収束している状況が生後2週目(P7-15)に存在する。本共同研究において、まず視床-L2/3のLTD-STDPの性質を正確に同定し、次にその生理的意義を検討し、以下を明らかにした。

(1)生後2週令での視床→L2/3シナプス結合はカンナビノイド(CB1)感受性を示し、LTD-STDPはCB1受容体(CB1R)を介するものであること。

本実験では、共同研究先のLu博士が所有するCB1Rのグローバルノックアウト、皮質興奮性細胞特異的CB1R及び、CB1Rのアゴニスト、アンタゴニストであるWIN、AM281等を利用することにより判明した。

(2)視床-L2/3のCB1RをCB1R作動薬で活性化すると視床投射が退縮を起こすこと。
腹腔内にWIN、 Δ^9 -tetrahydrocannabinol(Δ^9 THC、マリファナの有効成分、CB1Rのアゴニスト)を投与すると視床皮質投射は強く抑制され、AM281の投与は視床皮質投射を増強した。 Δ^9 THCは、Lu博士が利用免許を有しており、利用が容易であった。

(3)内因性のCB1Rは視床皮質投射を制御し、正常な神経回路の形成に重要な役割を果たしていた。
Lu博士の所有するCB1R-KOマウスを用いて、単一視床線維をDiIで染色し視床投射を調べた。その結果、CB1R-KOマウスでは視床皮質線維がwtと異なり、2/3層、4層内に広く分布しており、内因性のCB1Rが視床投射を制御していることが判明した。

以上より、生後2週目、CB1Rは視床-L2/3層投射にLTD-STDPを起こす一方で、退縮を起こしていたことが明らかであった。同時期、L4-L2/3終末のLTP-STDPはシナプス形成を促していると考えられるが、それぞれのSTDPは生理的変化と形態変化の両方を誘導している可能性が示唆された。

7. その他（実施上の問題点，特記事項等）
なし

◎参考資料があれば，添付ください。