

論文内容の要旨

報告番号		氏名	杉村 岳俊
<p>TNFα is required for the production of T-type Ca²⁺ channel-dependent long-term potentiation in visual cortex</p> <p>(視覚野においてT型Ca²⁺チャネル依存性長期増強を引き起こすためにはTNF αが必要である)</p>			

論文内容の要旨

感受性期に片眼を遮蔽すると、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長期的な抑圧と増強が生じる。我々の先行研究は、活動したシナプスに特異的に起こるHebb型シナプス可塑性の一つであるT型Ca²⁺チャネル依存性長期増強(T-LTP)が非遮蔽眼反応の増強を担うことを示唆している。しかし、神経活動が低下すると可溶性TNF α 濃度が上昇し、シナプス伝達の量子振幅が一樣に増大するシナプスのスケールリングが起こること、TNF α ノックアウト(TNF α -KO)マウスでは片眼遮蔽しても非遮蔽眼反応の増強が起きないことから、Hebb型シナプス可塑性ではなく、シナプスのスケールリングが非遮蔽眼反応の増強に寄与する可能性も提唱されている。本研究では、我々の仮説を検証するために、感受性期のマウスおよびラットから作製した視覚野スライス標本を用いて、T-LTPにTNF α が必要か検討した。

4層の電気刺激により2/3層細胞に誘発されるシナプス後反応を細胞外記録した。これまでT-LTPはラットを用いて調べてきたので、先ずTNF α の必要性をラットで調べた。TNF α の機能阻害抗体あるいはTNF α 抑制剤は、2Hz刺激を15分間与えることにより引き起こされるT-LTPの発生を阻止した。2Hz刺激を5分間与えた場合、T-LTPはコントロール液中では起こらないが、可溶性TNF α 投与下では起きた。この結果は、ラット視覚野ではTNF α はT-LTPの誘発を促進し、その誘発に不可欠であることを示す。TNF α -KOマウスを用いてTNF α のT-LTPへの関与を更に調べた。野生型マウスでは2Hz刺激を15分間与えるとラットと同様にT-LTPが起き、その誘発はTNF α の機能阻害抗体により阻止された。T-LTPは、TNF α -KOマウスでは起こらないが、TNF α 投与により復活した。更に、膜結合型TNF α を可溶性TNF α に変換する酵素(TACE)の抑制剤TAPI-0存在下では野生型マウスにおいてT-LTPの誘発は強く抑制された。したがって、T-LTPの誘発に可溶性TNF α が必要と考えられる。長期増強のどの時期にTNF α が必要かをTNF α -KOマウスを用いて調べた。15分間のTNF α の投与は、2Hz刺激の直前あるいは最中には効果がないが、2Hz刺激の直後に有効で長期増強が起こった。しかし、2Hz刺激後15分からの投与はほとんど効果がなかった。したがって、T-LTPの誘発には2Hz刺激直後の限られた期間にTNF α の濃度の上昇が必要と考えられる。

以上の結果は、T-LTPの誘発にTNF α が不可欠なことを示す。これは、Hebb型シナプス可塑性の中にTNF α を必要とするものがあることを初めて示したものである。本研究結果は、片眼遮蔽により引き起こされる非遮蔽眼反応の増大をT-LTPが担うという仮説を強く支持する。