

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 Paw Min Thein Oo

〔題名〕

Proximodistal heterogeneity in learning-promoted pathway-specific plasticity at dorsal CA1 synapses (近遠位軸で変化する学習依存的な背側海馬CA1シナプスの可塑性)

〔要旨〕

Contextual learning requires the delivery of AMPA receptors to CA1 synapses in the dorsal hippocampus. However, proximodistal heterogeneity of pathway-specific plasticity remains unclear. Here, we examined the proximodistal heterogeneity in learning-induced plasticity at the CA1 synapses with inputs from the entorhinal cortex layer III (ECIII) or from CA3. We subjected male rats to an inhibitory avoidance task and prepared acute hippocampal slices for whole-cell patch clamp experiments, where we stimulated ECIII-CA1 or CA3-CA1 input fibers to analyze evoked excitatory postsynaptic currents (EPSCs). Compared to untrained controls, trained rats exhibited higher AMPA/NMDA current ratios at proximal and intermediate, but not distal CA3-CA1 synapses, which suggested that region-specific plasticity occurred after learning. Moreover, trained rats exhibited higher AMPA/NMDA current ratios at intermediate and distal, but not proximal ECIII-CA1 synapses. These findings suggested the presence of proximodistal heterogeneity in pathway-specific postsynaptic plasticity. Regarding presynaptic plasticity, training slightly, but significantly increased the paired-pulse ratios of proximal and intermediate, but not distal CA3-CA1 synapses. Moreover, trained rats exhibited higher paired-pulse ratios at intermediate and distal, but not proximal ECIII-CA1 synapses, which suggested region-specific presynaptic plasticity. Finally, learning was clearly prevented by the bilateral microinjection of a plasticity blocker in the proximal or intermediate, but not distal CA1 subfields, which suggested functional heterogeneity along the proximodistal axis. Understanding region- and pathway-specific plasticity at dorsal CA1 synapses could aid in controlling encoded memory.

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1581 号	氏 名	Paw - Min - Thein - Oo
論文審査担当者	主査教授	藤 田 晃	
	副査教授	甲 川 伸	
	副査教授	美 津 島 大	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Proximodistal heterogeneity in learning-promoted pathway-specific plasticity at dorsal CA1 synapses (近遠位軸で変化する学習依存的な背側海馬 CA1 シナプスの可塑性)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Proximodistal heterogeneity in learning-promoted pathway-specific plasticity at dorsal CA1 synapses (近遠位軸で変化する学習依存的な背側海馬 CA1 シナプスの可塑性)			
掲載雑誌名 Neuroscience https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.04.040			
第 卷 第 号 P. ~ (2020 年 4 月 電子版 Online 掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>我々は、海馬 CA1 ニューロンにおける AMPA 受容体の興奮性シナプスへの移行を阻止すると文脈学習が成立しない事を示し、CA1 の興奮性シナプス可塑性は、文脈学習に必要な不可欠である事を証明した(<i>PNAS</i> 2011, <i>Nat Commun</i> 2013)。また、inhibitory avoidance (IA) task を用いた文脈学習は、腹側ではなく背側海馬の CA1 シナプスを特異的に強化して、左右両側でシナプス多様性と自己エントロピー(情報量 bit)を高める事を示した(<i>Cereb Cortex</i> 2019)。本研究では背側海馬 CA1 をさらに 3 細領域に区分[Lorente de No (1934)]し、CA3-CA1 シナプスと ECIII-CA1 シナプスにおける学習依存的なシナプス可塑性を slice patch-clamp 法で解析した。</p> <p>実験動物には約 30 日齢の SD 系雄性ラットを用い、IA task を用いた学習成立後、速やかに背側 CA1 を含む脳スライスを作成した。微分干渉顕微鏡下で近赤外光による海馬 CA1 の 3 領域 (proximal, intermediate, distal CA1) に存在する pyramidal neuron をそれぞれ確認した。次に 3D マニピュレータを用いてパッチクランプを行い、CA3-CA1 シナプスや ECIII-CA1 シナプスを特異的に刺激して興奮性シナプス後電流を記録した。また、Post-synaptic な可塑性は AMPA/NMDA 比を用いて評価し、Presynaptic な可塑性は Paired-pulse 法を用いて評価した。さらに d-AP5 を両側に microinjection する事で細領域特異的にシナプス可塑性を阻害し、学習実験を行う事で細領域特異的なシナプス可塑性の意義も個体レベルで解析した。</p> <p>結果、CA3-CA1 シナプスでは proximal と intermediate 領域の CA1 ニューロンでシナプスが強化されたが、distal 領域で有意な変化は認められなかった。一方、ECIII-CA1 シナプスでは intermediate と distal 領域の CA1 ニューロンでシナプスが強化されたが、proximal 領域のニューロンで有意な変化は認められなかった。さらに学習依存的なシナプス可塑性を細領域特異的に阻止した結果、IA 学習には proximal CA1~intermediate CA1 領域が特に重要である事も判明した。</p> <p>本研究は、学習依存的な海馬 CA1 シナプス可塑性をさらに詳細に解析する事で、CA1 の細領域特異性かつ入力経路特異性を示し、領域特異的な機能を明らかにした初めての論文である。よって、優れた学位論文として価値の高い論文であると認める。</p>			
備考	審査の要旨は 800 字以内とすること。		