

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 楊 宇衡

〔題名〕

Postnatal Development of Synaptic Plasticity at Hippocampal CA1 Synapses: Correlation of Learning Performance with Pathway-Specific Plasticity

(海馬 CA1 シナプスにおけるシナプス可塑性の発達変化: 入力経路特異的な学習成績との相関)

Brain Sciences Vol.14, No.4, 382, 2024

(令和 6 年 4 月掲載)

〔要旨〕

ヒトを含む多くの哺乳類で、海馬は経験の時空間情報を処理して学習記憶に役立てている。学習記憶機能は発達に伴って成熟し、発達初期には幼児期健忘が見られるが、正確な発達臨界期とその神経基盤は不明であった。本研究では授乳期のラットを使ってストレス回避課題を実施し、エピソード経験に対する学習機能と訓練依存的シナプス可塑性の発達臨界期を特定する。

行動実験の結果、回避学習課題は生後16日目では潜時を変化させず学習が成立しなかったが、17日目からは潜時が有意に増加し、回避学習の臨界日は16と17日目の間に存在した。次に、スライスパッチクランプ法を用いて興奮性シナプスと抑制性シナプスの両者における回避訓練依存的なシナプス可塑性を解析した。学習・記憶の発達臨界期を特定するため、様々な日齢の授乳期雄性ラットを用い、訓練30分後に学習成績を確認し、海馬スライスを作成した。テトロドトキシン(0.5 μ M)存在下で、同一のCA1ニューロンから単一シナプス小胞あたりの興奮性微小シナプス電流(mEPSC)と抑制性微小シナプス電流(mIPSC)を解析した。生後16日目および21日目ではmEPSCとmIPSC共に課題に伴う振幅変化は認められなかったが、23日目にはmEPSCとmIPSC双方に有意な増加が観察され、生後21～23日目に訓練依存的なシナプス後膜側の可塑性臨界期が示された。訓練に伴うシナプス電流の多様化についても同様に、16日目および21日目では増加させなかったが23日目にはシナプス多様化が確立し、訓練に伴うCA1ニューロンの情報エントロピーの増加にも臨界日存在が示唆された。最後に、嗅内皮質第3層(ECIII)→CA1またはCA3→CA1経路におけるシナプス可塑性を個体別に解析し、個体の学習成績と興奮性シナプス可塑性の相関を解析した。いずれの入力経路においても、生後20, 21, 22日目では獲得成績との相関がない一方、23日目に正の相関が出現し、興奮性シナプス可塑性と学習成績の相関臨界日が特定できた。

本研究では、学習機能と課題依存的なシナプス可塑性に関する複数の臨界期を特定し、海馬CA1シナプスにおける海馬学習機能の発達軌跡を明らかにした。

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

令和8年2月27日

報告番号	医博甲第 1746号	氏名	楊 宇衡		
論文審査担当者	主査教授	小西 博之			
	副査教授	松崎 孝			
	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。)					
Postnatal Development of Synaptic Plasticity at Hippocampal CA1 Synapses: Correlation of Learning Performance with Pathway-Specific Plasticity (海馬 CA1 シナプスにおけるシナプス可塑性の発達変化: 入力経路特異的な学習成績との相関)					
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。)					
Postnatal Development of Synaptic Plasticity at Hippocampal CA1 Synapses: Correlation of Learning Performance with Pathway-Specific Plasticity (海馬 CA1 シナプスにおけるシナプス可塑性の発達変化: 入力経路特異的な学習成績との相関)					
掲載雑誌名 Brain Sciences					
第 14 巻 第 4 号 P. 382 (2024 年 4 月 掲載)					
著者 (全員を記載) Yang Yuheng, Sakimoto Yuya, Mitsushima Dai					
(論文審査の要旨)					
海馬エピソード学習に伴う、シナプス可塑性の発達臨界期を特定するため、本研究では雄ラットの発達過程における文脈学習能力の変化と、文脈訓練によって生じる海馬 CA1 シナプス電流の変化を検討した。離乳前ラットを対象に抑制性回避学習課題(IA)を実施し、訓練 30 分後に想起テストを実施した。結果、生後 16 日目(P16)では訓練による潜時延長は認められないが、P17 以降では有意な延長が観察され、IA 学習の臨界日は P16 から P17 に存在した。					
次に、想起テストの 30 分後に急性海馬スライスを作製して whole-cell patch clamp による海馬 CA1 シナプス電流の解析を行った。テトロドトキシン(0.5 μ M)存在下で、同一の CA1 ニューロンから単一シナプス小胞あたりの微小興奮性シナプス後電流(mEPSC)と微小抑制性シナプス後電流(mIPSC)を同一ニューロンから連続記録した。P16 および P21 では mEPSC・mIPSC いずれの振幅にも変化は見られなかった。一方、P23 においては興奮性・抑制性電流の両方で有意な振幅増大が認められ、P21 から P23 にかけて学習依存的なシナプス可塑性の発達臨界期が確認された。さらに、興奮性と抑制性のシナプス入力で形成されるシナプス後電流の多様化も P23 に確認され、CA1 シナプス入力の情報エントロピー増大にも臨界期の存在が判明した。					
個体ごとの学習成績と、興奮性シナプス可塑性を入力経路ごとに評価するため、嗅内皮質第 III 層(ECIII)→CA1 間および CA3→CA1 間の個体平均 AMPA/NMDA 比と学習成績を解析した。両入力経路ともに、P16, P17, P20, P21, P22 で学習成績との相関は見られない一方、P23 で有意な相関が出現し、獲得成績と興奮性シナプス可塑性の発達臨界期が認められた。					
以上、本研究では文脈学習依存的な海馬 CA1 シナプス可塑性について、複数の発達臨界日の存在をはじめて同定し、学位論文として価値あるものと認めた。					