

平成20年 3月

高村明孝 学位論文審査要旨

主 査 佐 藤 建 三
副主査 押 村 光 雄
同 畠 義 郎

主論文

Monocular deprivation enhances the nuclear signaling of extracellular
signal-regulated kinase in the developing visual cortex

(発達期視覚野におけるERK核シグナルの片眼遮蔽による増強)

(著者：高村明孝、一坂吏志、林千尋、牧廣利、畠義郎)

平成19年11月 European Journal of Neuroscience 26巻 2884頁～2898頁

学 位 論 文 要 旨

Monocular deprivation enhances the nuclear signaling of extracellular signal-regulated kinase in the developing visual cortex

(発達期視覚野におけるERK核シグナルの片眼遮蔽による増強)

発達期哺乳類において片方の眼からの入力を遮断(片眼遮蔽)すると、大脳皮質一次視覚野の神経細胞は遮蔽眼に対する反応性を失う。この現象を眼優位可塑性と呼び、臨界期と呼ばれる生後の一時期に強く見られる。一次視覚野のこのような可塑性は、脳発達メカニズムの解明のためのモデルとして広く用いられているが、なぜ臨界期に高い可塑性が発現されるのか、そのメカニズムについてはいまだ明らかになっていない。近年、様々な分子が眼優位可塑性に関与していることが報告されている。Extracellular signal-regulated kinase (ERK) は様々な脳の領域で可塑性に関与していることが報告されており、一次視覚野でもその活性を抑制することで、眼優位可塑性が阻害されることが報告されている。しかし、ERK活性が視覚入力によってどのように調節されているかは明らかではない。そこで、ERKの活性とその細胞内局在への視覚入力遮断の影響を、ラット一次視覚野において詳細に観察し、視覚野臨界期可塑性との関連について検討した。

方 法

臨界期(生後21~28日齢)と成熟期(生後100日以上)のオスのSDラットを対象とし、一次視覚野におけるERK活性を、活性化型であるリン酸化ERKに対する抗体を用いた免疫組織化学染色法とウェスタンブロッティング法によって評価した。視覚入力遮断は麻酔下で眼瞼を縫合することによって行った。

結 果

まず、リン酸化ERK陽性細胞の視覚野内での分布について調べた。その結果、陽性細胞は主に興奮性神経細胞であり、II/III層とVI層で多く観察された。

次に、リン酸化ERKに対する視覚入力遮断の影響を調べた。臨界期に片眼遮蔽を行うことで、閉じた眼から入力を受け取る一次視覚野のII/III層でリン酸化ERKの減少が観察された。両眼遮蔽を行った動物では、一次視覚野全体のII/III層でリン酸化ERKの減少が観察された。成熟期の動物においても、臨界期の動物と同じように、片眼遮蔽によって閉じた眼から入

力を受け取る領域のII/III層でリン酸化ERKの減少が観察された。

また、II/III層に比べると少ないものの、リン酸化ERK陽性細胞は視覚野VI層でも観察されたが、視覚入力依存的なリン酸化ERKの変化はVI層では観察されなかった。しかし、視覚野の神経活動を薬理的に阻害すると、全層でリン酸化ERKは大きく減少した。

さらに、リン酸化ERKの細胞内の局在についてII/III層で詳しく観察した。その結果、臨界期の動物においては、24時間の片眼遮蔽によって核内のリン酸化ERKの増加が見られた。一方、臨界期に両眼遮蔽を行った動物、片眼遮蔽を行った成熟期の動物では、このような核内のリン酸化ERKの増加は見られなかった。

最後に、片眼遮蔽後のERKリン酸化の程度を経時的に調べたところ、リン酸化ERKの減少は片眼遮蔽後3時間ですでに観察され、遮蔽後一週間でも観察された。一方で、核内のリン酸化ERKの増加は遮蔽後24時間で一過性に観察され、その前後では観察されなかった。

考 察

片眼遮蔽によるリン酸化ERKの減少は、臨界期の動物だけではなく、成熟期の動物でも観察された。また、劇的な可塑的变化が観察されない両眼遮蔽を行った動物でも観察された。このことから、リン酸化ERKの視覚入力に依存した減少は、可塑性の強さを反映したものではないと考えられる。

また、VI層において、視覚入力遮断によるリン酸化ERKの減少は観察されなかった。しかしながら、視覚野の神経活動を阻害するとリン酸化ERKは大きく減少したことから、VI層でのERKのリン酸化は、II/III層ほど視覚入力による影響は受けないものの、神経活動依存的なメカニズムで制御されていると考えられる。

片眼遮蔽は、臨界期の動物においてのみ、核内のリン酸化ERKを増加させた。さらに、この核内リン酸化ERK増加の経時的変化は、眼優位可塑性の時間経過と一致した。このような増加は、可塑的变化が弱い成熟期の片眼遮蔽動物や両眼遮蔽を行った臨界期動物で観察されなかったことから、核内のリン酸化ERKの増加は単に視覚入力の変化によって引き起こされるのではなく、両眼入力の不均衡によって生じ、臨界期の眼優位可塑性の誘導に深く関与している可能性が示唆された。

結 論

ERKの活性や細胞内局在に対する視覚入力遮断の影響を検討したところ、ERKの核シグナルが臨界期に片眼遮蔽によって特異的に動員され、臨界期可塑性に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。