

平成24年 9月

森島佑 学位論文審査要旨

主 査 渡 邊 達 生
副主査 佐 藤 建 三
同 畠 義 郎

主論文

Critical period of experience-driven axon retraction in the pharmacologically inhibited visual cortex

(薬理的に抑制された視覚皮質における経験依存的軸索退縮の臨界期)

(著者：森島佑、樋川正仁、大村菜美、米田泰輔、田金裕一郎、畠義郎)

平成24年 Cerebral Cortex 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Critical period of experience-driven axon retraction in the pharmacologically inhibited visual cortex

(薬理的に抑制された視覚皮質における経験依存的軸索退縮の臨界期)

発達初期の臨界期と呼ばれる時期の大脳皮質一次視覚野では、視覚入力^の量またはパターンを実験的に操作することにより、両眼反応性の発達が大きな影響を受ける。例えば、一方の眼に視覚遮断を行うと、大脳皮質視覚野のニューロンは両眼反応性を失い、健常眼にのみ反応するようになる。これを眼優位可塑性と呼ぶ。また形態学的にも、遮蔽眼からの入力軸索が退縮する。一方、皮質内での抑制性伝達物質GABAのA型受容体作動薬である muscimol を持続的に投与し、視覚野の活動を抑制した状態で片眼遮蔽を行うと、視覚野ニューロンは遮蔽眼により強く反応するようになる(逆向きの眼優位可塑性)。さらにこの時、健常眼からの投射軸索が退縮する。このことは、視覚野ニューロンの神経活動が、眼優位可塑性に重要な役割を果たしている事を示唆している。

しかし、逆向きの眼優位可塑性が、通常の眼優位可塑性のように、発達期に発現する可塑性メカニズムを反映するものなのか、あるいは皮質抑制という人工的条件でのみ見られる現象なのかは明らかでない。そこで、本研究では逆向きの眼優位可塑性の年齢依存性を検討した。

方 法

発達期、成熟期のネコの一次視覚野に、muscimolが入ったポンプに接続したカニューレを埋め込み、視覚野の活動を持続的に抑制した。同時に、対側の眼からの投射を受けている外側膝状体のA層に順行性のトレーサーであるビオチン化デキストランアミンを注入し、さらに一方の眼を遮蔽した。6日間の片眼遮蔽の後、神経活動が抑制されていた皮質領域の広さを電気生理学的に調べてから、muscimol投与を中止し、視覚野ニューロンの眼優位性を調べた。

その後、脳をパラホルムアルデヒドで固定し、ABC法で軸索を可視化した。コンピュータ上で軸索分枝を3次元的に再構築し、その形態を定量的に評価した。

結 果

成熟したネコの一次視覚野では、通常の眼優位可塑性も逆向きの眼優位可塑性も観察されず、逆向きの眼優位可塑性は通常の可塑性と同じく、発達期特有の現象であるということが明らかとなった。しかし、発達期においては、通常の眼優位可塑性が最も顕著である臨界期のピーク時期(生後24-28日)には逆向きの眼優位可塑性は観察されず、臨界期の後期(生後40日以降)の動物でのみ観察された。

また、形態学的にも、臨界期後期の動物では、健常眼由来の入力軸索の皮質内分枝の全長と分岐点の数が、同年齢にあたる生後50日齢の正常動物のものとは比べて有意に減少していた。すなわち軸索退縮が見られた。それに対して、臨界期ピークの動物の入力軸索は、健常眼由来のものも遮蔽眼由来のものも、同年齢の正常動物と比べて有意な差は見られなかった。

考 察

抑制皮質で見られる逆向きの眼優位可塑性は、入力があるにもかかわらず標的が反応しない場合に、その入力、すなわち不要な入力を淘汰する仕組みを反映すると考えられる。今回、この可塑性が機能的にも形態的にも臨界期の後期にのみ発現することが明らかとなった。このことは、抑制皮質での可塑性が発達期の可塑性の一部を反映したものであることを示すと同時に、通常の眼優位可塑性とは異なるメカニズムによるものであることを示している。これまでも、通常の眼優位可塑性が視覚野のⅡ/Ⅲ層で急速に進行するのに対して、逆向きのものは第Ⅳ層で強く見られることが報告されている。この第Ⅳ層は、入力軸索の標的であり、逆向きの眼優位可塑性は入力軸索の退縮を伴うことが今回の実験でも確認された。これらのことから、逆向きの眼優位可塑性は、発達期の後期で見られる経験依存的な入力軸索の再編成の過程を強く反映したものであろう。この過程は、臨界期に発達した皮質ニューロンの機能を、不要な神経投射を淘汰し、神経回路を整理することで固定する段階に関わる可能性が考えられる。

結 論

薬理的に抑制された視覚皮質に見られる経験依存的可塑性は、機能的にも形態的にも生後発達の臨界期の後期に発現することがわかった。皮質の成熟過程では、ニューロン機能が発達した後に、不要な神経回路を淘汰し、回路機能を固定すると考えられる。