

論文内容の要旨

博士論文題目

Electrophysiological and Molecular Mechanisms of Corticostriatal Synaptic Plasticity

(皮質線条体シナプス可塑性の電気生理および分子機構)

氏名 中野高志

The striatum is a part of the brain that is involved in learning through "trial-and-error". The striatum receives glutamatergic input from the cortex and dopaminergic input from the substantia nigra. These inputs, acting together, induce long-term change of corticostriatal synaptic strength. A number of laboratories have investigated corticostriatal synaptic plasticity: however, contradictory results and properties have been reported, and the underlying electrophysiological and molecular mechanisms have not been understood well. It is difficult to elucidate the dependence of corticostriatal synaptic plasticity on dopamine, as well as the timing of presynaptic inputs and spike output only by experimentation. To clarify the mechanisms behind the plasticity of striatal synapses, I have performed experiments and constructed realistic models at two different levels: cellular and molecular. First, I studied synaptic plasticity in the principal neurons of the striatum, of which there are two types. To verify whether the properties of synaptic plasticity depended on cell type or not, electrophysiological experiments were performed in which cell types could be distinguished. I found that similar properties were observed in both cell types. Second, to investigate the electrophysiological mechanisms underlying spike-timing dependent synaptic plasticity (STDP) in the striatum, as well as dopamine timing effects on STDP, I constructed an electric compartment model with realistic morphology obtained from the experiment. The model prediction was that the dependence of the calcium response on the timing of glutamate input depends on dopamine timing, which indicates dopamine timing regulates STDP. Third, to examine the dynamics of dopamine- and calcium-dependent plasticity, I constructed a signaling pathway model of synaptic spines expressing D1-type dopamine receptors, and I then analyzed the system. According to the simulation results, the direction of change in the phosphorylation level of dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of molecular weight 32 kDa (DARPP-32) is dependent on calcium input strength, and a positive feedback loop including DARPP-32 shows bistability, which induces dopamine dependent long-term potentiation (LTP). Finally, by connecting the two models, I predicted synaptic efficacy induced by physiological triggers. The model reproduced calcium (membrane potential) dependent synaptic plasticity, dopamine dependent synaptic plasticity, and spike-timing dependent synaptic plasticity. The model showed that leaky integration of calcium was a good approximation of change in synaptic efficacy and that it was mediated by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activity. Also dopamine timing effect on synaptic efficacy was via calcium influx.

(論文審査結果の要旨)

線条体シナプス可塑性の背後にある分子機構を理解するためには、細胞レベルおよび分子レベルでの生命システムの振る舞いを実験と理論の両面から複合的に理解する必要がある。本論文では電気生理学実験およびスケールの異なる二つのモデルを構築、統合することにより、線条体シナプス可塑性の電気生理および分子機構を提案している。本論文の主な成果は以下のように要約される。

1. 遺伝子組み替えマウスを用いた電気生理学実験を行い、細胞種によるシナプス可塑性の違いを調べた。線条体投射ニューロンには二種類あるが従来細胞種を区別したシナプス可塑性実験はあまりなく両者が混合されて報告されている可能性がある。二種類の細胞を区別した上で実験を行い両者の特性に違いがないことを明確にした。
2. 実験から得られた形態データを用いて線条体投射細胞のマルチコンパートメントモデルを構築し、皮質からのグルタミン酸入力、黒質からのドーパミン入力及び線条体細胞の活動による細胞内カルシウム濃度変化を予測した。その結果ドーパミンの入カタイミングが皮質線条体スパイクタイミング依存シナプス可塑性のタイミング依存性を修飾していることが分かった。
3. シグナル伝達経路モデルを構築し、シナプス可塑性を引き起こす分子ネットワークの解析を行った。その結果 DARPP-32 を含む分子からなるポジティブフィードバックループが双安定性を示し、これがドーパミン依存シナプス可塑性のスイッチの役割を果たしていることが分かった。
4. 2, 3のモデルを統合し生理学的な入力からシナプス変化を予測するモデルを構築した。その結果これまで線条体で報告されているシナプス可塑性現象を説明でき、またカルシウム変化の積算がシナプス強度として近似できることを予測した。

1により D1 型ドーパミン受容体発現細胞での皮質線条体シナプス可塑性の特性を明確にし、さらに2-4ではマルチスケールシミュレーションを行い、その電気生理及び分子機構の予測を行った。実験と理論を融合させたこれらの研究は、情報科学のみならず神経科学への貢献も大きいものである。以上のように、線条体を対象としたシステム生物学研究のみならず周辺分野への波及効果もあり、博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。