

論文審査の結果の要旨

氏名：小助川 聖 史

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Electrical synaptic transmission between fast-spiking interneurons is facilitated by insulin
(Fast-spiking ニューロン間の電気シナプス伝達のインスリンによる増強)

審査委員：(主査) 教授 篠田 雅路

(副査) 教授 本吉 満 教授 小林 真之

教授 野間 昇

インスリン受容体は脳皮質で密に発現している。先行研究によって、脳皮質におけるインスリンによる神経活動の調節が示されている。脳皮質の一領域である島皮質においてインスリンは、興奮性錐体細胞 (Pyr) の反復的なスパイク発火を増加させるが、これは、閾膜電位の低下によるものである。反復発火パターンが fast-spiking ニューロン (FSN) として分類される GABA 作動性ニューロンは、GABA と共にインスリンを放出することが知られている。実際、Pyr から記録された抑制性シナプス後電位 (IPSP) は、インスリンによって増強される。FSN は Pyr だけでなく、FSN 自体にも IPSP を誘発する。さらに、電気シナプスは FSN 間で頻繁に観察される。したがって、興奮性入力に加えて、FSN の神経活動はそれ自身によって調節されている。興味深いことに、いくつかの神経修飾物質が末梢神経系と中枢神経系の両方で、電気シナプス伝達の効率を調節することが報告されているが、脳皮質の電気シナプス伝達におけるインスリンによる影響に関する知見はない。

そこで本研究では、島皮質 FSN 間の電気シナプスにおける伝達効率に対するインスリンの影響を調べた。まず、VGAT-Venus トランスジェニック・ラットを使用して、島皮質を含む急性スライス標本を作製した。島皮質において、単一ニューロンあるいは複数のサブタイプの異なるニューロンから電流固定下でホールセル・パッチクランプ記録を行った。なお、VGAT-Venus トランスジェニック・ラットを用いることで、GABA 作動性ニューロンを蛍光顕微鏡観察下で光学的に同定した。GABA 作動性ニューロンは複数のサブタイプが存在するため、Venus 蛍光タンパク質発現の有無に加えて、電流固定モードで静止膜電位、閾膜電位、発火パターンを参考にして FSN を同定した。Venus 陽性ニューロンには FSN および他のタイプの GABA 作動性ニューロンが含まれるが、電気シナプスは FSN 間で頻繁に見つかったため、FSN 以外の GABA 作動性ニューロンのサブタイプは実験から除外した。

FSN のデュアルホールセル・パッチクランプ記録を行い、FSN 間の双方向の電気シナプス伝達を調べた。シナプス前およびシナプス後ニューロンからの -140 pA 電流パルスに対する電圧応答を測定し、FSN 間の電氣的シナプスの伝達効率に対するインスリンの影響を評価した。以前の研究で、IPSP でのインスリンの EC50 が 1.6 nM であることが明らかになっていたため、 10 nM の濃度でインスリンを適用した。インスリンがシナプス前電圧応答に影響を与えるかどうかを調べた。

その結果、以下に示す知見を得た。

1. -140 pA の電流パルスに対する電圧応答の振幅はインスリンによって変化しなかった。
2. 電氣的シナプスの伝達効率はインスリンによってわずかであるが有意に増加した。

以上から、インスリンがラット島皮質 FSN 間の電気シナプス伝達を増加させることが明らかになった。これらの知見は、インスリンが島皮質 FSN のスパイクの同期を促進することを示唆しており、摂食行動のメカニズムに関わる歯学研究に貢献するものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

令和5年3月9日