

脳の可塑性と神経栄養因子

大阪大学大学院医学系研究科バイオメディカル教育研究センター高次神経医学部門

津本 忠治

最近、神経栄養因子は従来想定されてきた神経細胞の分化、突起伸展、生存維持といった機能の他に、シナプス伝達効率を急速に変える、あるいは神経回路を入力依存的に変化させるという脳の可塑性、ひいては学習や記憶などにも関与していることが示唆された。我々は、可塑性に関する知見が集積している大脳皮質視覚野において *in vitro* 及び *in vivo* の標本を使用し、神経栄養因子の中でも脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) に的を絞って、その役割や関与メカニズムについて調べている。今回は主に、この研究の背景、実験結果及びその意義について以下の点を中心に述べる予定である。

- 1) *in vitro* の実験。BDNF のシナプス伝達に対する急性作用を、幼若ラットあるいはマウス視覚野のスライス標本や皮質ニューロン培養標本を使用して調べた。その結果、200 ng/ml の濃度ではシナプス伝達を急速に増強すること、20 ng/ml の濃度では通常のシナプス伝達には影響を及ぼさないが、低頻度連続刺激によるシナプス長期抑圧の誘発を阻止することを見出した。また、BDNF ノックアウトマウスから作製した標本では、正常では長期抑圧を起こさない刺激で長期抑圧を起こすことも見出した。以上の結果から、BDNF は、生後発達期には、連続入力によってシナプスが抑圧されることを防いでいることが示唆された。さらに、抗 BDNF 抗体、TrkB-IgG 及び受容体型チロシンキナーゼの阻害薬を使った実験からこれらの作用は TrkB 受容体を介することが示された。また、孤立皮質ニューロン培養標本を使った実験から BDNF は主にシナプス前部に作用することが明らかとなった。
- 2) 左右の眼から外側膝状体を經由して視覚野へ投射する求心線維は各眼ごとに分かれて眼優位コラムを形成している。このコラムは、生後発達の臨界期では、入力によって可塑的に変わること、例えば、仔ネコの片目を遮蔽するとその眼に対応するコラムが縮小することが知られている。この変化に BDNF が関与しているかどうかを調べるため、片眼を遮閉した仔ネコの視覚野に BDNF をミニポンプから慢性投与する実験を行った。その結果、BDNF は入力遮断によって一旦縮小した眼優位コラムを再び拡大させる作用があることを見出した。また、この作用は成熟脳では見られなかった。この結果は、BDNF は臨界期に求心線維終末を拡大する作用があることを示している。
- 3) 現在、上記 1 の急性作用が、上記 2 の慢性作用に如何に関係しているかを調べている。この実験結果についても述べる予定である。
- 4) 最後に、生後発達期に脳内神経回路網が神経活動に依存して変化するという可塑性に BDNF あるいはその近縁物質が如何に関与しているかについても言及したい。

講演の綱目

1. 神経栄養因子とその遺伝子ファミリー
2. 視覚野の可塑性とシナプス競合仮説
3. シナプス競合への神経栄養因子の関与仮説
4. 海馬の長期増強と神経栄養因子の関与仮説
5. 神経栄養因子の急性作用のメカニズム
6. 神経栄養因子の急性作用と慢性作用の関係
7. 脳の可塑性における神経栄養因子の役割

参考文献

- Akaneya, Y., Tsumoto, T., Kinoshita, S. and Hatanaka, H. (1997) Brain-derived neurotrophic factor enhances long-term potentiation in rat visual cortex. *J. Neurosci.*, 17, 6707-6716.
- Hata, Y., Tsumoto, T. and Stryker, M.P. (1999) Selective pruning of more active afferents when cat visual cortex is pharmacologically inhibited. *Neuron*, 22: 375-381.
- Kinoshita, S., Yasuda, H., Taniguchi, N., Katoh-Semba, R., Hatanaka, H. and Tsumoto, T. (1999) Brain-derived neurotrophic factor prevents low-frequency inputs from inducing long-term depression in the developing visual cortex. *J. Neurosci.*, 19: 2122-2130.
- Hata, Y., Ohshima, M., Ichisaka, S., Wakita, M., Fukuda, M. and Tsumoto, T. (2000) BDNF expands ocular dominance columns in visual cortex in monocularly deprived and non-deprived kittens, but does not in adult cats. *J. Neurosci.*, 20, RC57, 1-5.
- Kumura, E., Kimura, F., Taniguchi, N. and Tsumoto, T. (2000) Brain-derived neurotrophic factor blocks long-term depression in solitary neurones cultured from rat visual cortex. *J. Physiol. (Lond.)*, 524,195-204..
- 津本忠治 (1998) 記憶はどのようにして保持されるのか。細胞工学、17, 1126-1135
- 津本忠治 (2000) 発達脳視覚野の可塑性と神経栄養因子。蛋白質核酸酵素、45、483-490.
- 津本忠治 (2000) シナプス長期増強と長期抑圧におけるニューロトロフィンの役割。神経研究の進歩、44、358-367。