

論文審査の結果の要旨

氏名：鰐原 賀子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Cholinergic modulation of firing properties and IPSCs in rat nucleus accumbens shell

（ラット側坐核における発火特性および抑制性シナプス後電流に対するコリン作動性調節）

審査委員：（主査） 教授 岩田 幸一 ㊞

（副査） 教授 植田 耕一郎 ㊞

教授 越川 憲明 ㊞

教授 白川 哲夫 ㊞

側坐核は前脳の前方部に存在する神経細胞の集団であり、薬物依存やオーラルディスキネジアの誘発に関与している。側坐核にはコリン作動性介在ニューロン(ChN)と3種類のGABA作動性ニューロンが存在しており、中型有棘(MS)細胞が約95%を占めている。これに対して、側坐核におけるChNの局在はわずかに2%以下であるため、側坐核の局所回路における細胞レベルでのアセチルコリンの作用は未だ不明な点が多い。そこで本研究では、生後15-32日齢の幼若期ラットの脳スライス標本を用いてホールセルパッチクランプ法を行い、MS細胞の連続発火特性と単位抑制性シナプス後電流(uIPSC)に対するコリン作動性調節について検討した。その結果、以下の結論を得た。

1. アセチルコリン受容体の非選択的アゴニストである carbachol (10 μM) を灌流投与したところ、入力抵抗の増加を伴う静止膜電位の脱分極、基電流の増加、carbachol の濃度依存的な発火頻度-入力電流(f/I) 曲線の右方移動を認めた。
2. 同時記録した ChN を連続発火させたところ、MS細胞の基電流は増加し、記録したMS細胞の38.9%で活動電位の発生が抑制されたが、静止膜電位の変化はわずかであった。
3. 以上の抑制作用はいずれもムスカリン型受容体のアンタゴニストによって拮抗された。
4. Carbachol (1 μM) の灌流投与により、MS-MS細胞間におけるuIPSCの振幅は58.3%まで抑制され、paired-pulse ratio (PPR) と failure rate の増加を認めたが、この作用は atropine (100 μM) によって拮抗された。更に、acetylcholine (1 μM) と M1 受容体のアゴニストである pilocarpine (1 μM) ではuIPSCが抑制されたものの、nicotine (1 μM) では抑制されなかった。
5. MS-MS細胞間シナプスとは対照的に、FS-MS細胞間では nicotine ならびに acetylcholine は failure rate と PPR を減少させ、uIPSC の振幅を増加させたが、pilocarpine の効果はわずかであった。ニコチン型受容体のアンタゴニストの同時投与下では nicotine による uIPSC の促進が拮抗された。

これらの結果から、側坐核におけるアセチルコリンは、ムスカリン型受容体を介してMS細胞の連続発火を抑制しており、抑制性シナプス伝達に対しては、シナプス前細胞のアセチルコリン受容体のサブタイプごとにGABAの放出を相反的に調節している可能性が示された。

本研究結果は側坐核における情報処理機構の一端を解明したもので、歯科基礎医学研究の発展に寄与するところ大であると考えられた。

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

平成26年3月5日