

論文の内容の要旨

氏名：木口 友里

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：側坐核のアセチルコリンおよびドパミン放出制御における δ および μ 受容体サブタイプの関与

側坐核は中脳腹側被蓋野に起始核を有する中脳辺縁系ドパミン神経の投射領域のひとつである。側坐核には、opioid 受容体の δ および μ 受容体が発現したコリン性介在神経が分布している。これらの受容体は、そのアセチルコリン神経における発現様式の特徴から側坐核のアセチルコリンの放出を前シナプス性に調節すると考えられてきた。 δ 受容体は δ_1 , δ_2 , μ 受容体は μ_1 , μ_2 のサブタイプが知られている。しかしながら、側坐核に分布するこれらの δ および μ 受容体サブタイプが同部位のアセチルコリン放出の制御において果たす役割は明らかでない。一方、 δ_1 , δ_2 受容体のアゴニストのラットの側坐核への灌流投与はいずれも同部位のドパミン放出をそれぞれ促進させる。 δ 受容体は抑制性の神経伝達を低下させると想定されているため、側坐核の δ 受容体サブタイプの活性化が誘発したドパミン放出の発現には、同部位のドパミン放出を抑制的に調節する $GABA_A$ 受容体への $GABA$ による刺激の低下が関与することが考えられる。したがって δ 受容体の活性化による側坐核のドパミン放出の増加は、同部位の $GABA_A$ 受容体の刺激で抑制される可能性がある。しかしながら、この仮説を支持する神経薬理学的な証拠がない。

そこで本研究では、側坐核のアセチルコリンおよびドパミン放出制御における同部位の δ および μ 受容体サブタイプの関与の特徴について明らかにするためラットを用いて *in vivo* 脳微小透析法による検討を行った。すなわち、第1章では側坐核の基礎的な細胞外アセチルコリンおよびドパミン量に δ および μ 受容体系薬物が及ぼす効果を指標として、側坐核のアセチルコリンおよびドパミン放出制御における同部位に分布する δ および μ 受容体サブタイプの役割について検討した。第2章では δ 受容体サブタイプのアゴニストが誘発した側坐核のドパミン放出促進に対する $GABA_A$ 受容体アゴニストの muscimol の効果を指標として、側坐核の δ 受容体サブタイプの選択的な活性化を介した同部位のドパミン神経活動亢進機構について $GABA_A$ 受容体への $GABA$ 入力低下の関与の面から検討した。

アセチルコリンおよびドパミン放出の測定のため、側坐核に留置した脳微小透析プローブを介して回収した細胞外液中のアセチルコリンまたはドパミンを、電気化学検出器を組み合わせた高速液体クロマトグラフにて分離定量した。腹腔内投与した naloxonazine を除く各薬物はいずれも灌流液中に溶解し、脳微小透析プローブを介した逆透析で側坐核に局所灌流投与した。以下がその結果である。

第1章

1. δ_1 受容体アゴニストの DPDPE (3, 300 pmol) および δ_2 受容体アゴニストの deltorphin II (0.3, 3 pmol) は、用量依存的に基礎的なアセチルコリン量を減少させた。
2. DPDPE (300 pmol) および deltorphin II (3 pmol) の誘発したアセチルコリンの減少は、 δ_1 受容体アンタゴニストの BNTX (0.6 pmol) および δ_2 受容体アンタゴニストの naltriben (15 pmol) によりそれぞれ打ち消された。
3. μ 受容体アゴニストの endomorphin-1 (6, 30 nmol) および endomorphin-2 (6, 30 nmol) は、用量依存的に基礎アセチルコリン量を減少させた。
4. Endomorphin-1 および endomorphin-2 (30 nmol) が誘発したアセチルコリンの減少は μ 受容体アンタゴニストの CTOP (3 nmol) の前処置により打ち消された。
5. Endomorphin-1 (15 nmol) が誘発したドパミン放出の増加を打ち消した μ_1 受容体アンタゴニストの naloxonazine の前処置 (15 mg/kg i.p.) は endomorphin-1 (30 nmol) および endomorphin-2 (30 nmol) が誘発したアセチルコリンの減少には影響を与えなかった。

第2章

1. δ_1 受容体アゴニストの DPDPE (0.5, 5 nmol) と δ_2 受容体アゴニストの deltorphin II (5, 25 nmol) は、側坐核のドパミン放出をいずれも用量依存的に増加させた。
2. DPDPE (5 nmol) または deltorphin II (25 nmol) が誘発した側坐核のドパミン放出の増加は、基礎ドパミン量に影響がない用量の δ_1 受容体アンタゴニストの BNTX (0.15 nmol) または δ_2 受容体アンタゴニストの naltriben (1.5 nmol) の併用投与で抑制された。
3. DPDPE (5 nmol) とは異なり deltorphin II (25 nmol) が誘発したドパミンの増大は、基礎ドパミン量に影響が認められない用量の muscimol (0.25 nmol) の併用投与により抑制された。

以上の第1章と第2章の結果から、側坐核では δ_1 、 δ_2 受容体のほか、 μ_1 ではなく μ_2 受容体がアセチルコリン神経を抑制的に制御することを示す神経化学的証拠が *in vivo* の条件下で得られた。また、 μ_1 受容体は側坐核のドーパミン神経活動制御において促進的な役割を果たすことが示された。さらに側坐核のGABA介在神経に発現する δ_2 受容体の活性化により、この神経からのGABA放出が減少することでドーパミン神経終末上のGABA_A受容体を介した抑制が低下して側坐核のドーパミン放出が促進されることが示唆された。

本研究により、側坐核のアセチルコリンおよびドーパミン神経活動に対して δ および μ 受容体サブタイプが果たす役割が明らかとなった。側坐核は麻薬性鎮痛薬の有害事象の認知機能障害や精神依存への関与が指摘されており、本研究の成果は、今後の疼痛治療における麻薬性鎮痛薬の安全な使用方法を解明するのに有用である。