

## 論文審査の結果の要旨

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  $\delta$  および  $\mu$  受容体サブタイプの関与

審査委員：(主査) 教授 吉垣 純子  
(副査) 教授 牧山 康秀  
教授 三枝 禎  
教授 清水 武彦

本研究では、中脳辺縁系ドパミン神経の主たる投射領域である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  $\delta$  および  $\mu$  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  $\delta$  および  $\mu$  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  $\delta$  および  $\mu$  受容体サブタイプの役割について解析した。第2章では  $\delta$  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<sub>A</sub> 受容体アゴニストの muscimol の効果を指標として、側坐核の  $\delta$  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<sub>A</sub> 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.  $\delta_1$  受容体アゴニストの DPDPE (3, 300 pmol) および  $\delta_2$  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、 $\delta_1$  受容体アンタゴニストの BNTX (0.6 pmol) および  $\delta_2$  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.  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu_1$  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.  $\delta_1$  受容体アゴニストの DPDPE (0.5, 5 nmol) と  $\delta_2$  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  $\delta_1$  受容体アンタゴニストの BNTX (0.15 nmol) または  $\delta_2$  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) が誘発したドーパミンの増大は、基礎ドー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。

これらの研究から、側坐核では  $\delta_1$ 、 $\delta_2$  受容体のほか、 $\mu_1$  ではなく  $\mu_2$  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な証拠が *in vivo* の条件下で得られた。また、 $\mu_1$  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  $\delta_2$  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。

以上の本研究は、側坐核のアセチルコリンおよびドーパミン神経活動の制御における  $\delta$  および  $\mu$  受容体サブタイプの役割を明らかにしたものである。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、疼痛の薬物治療学の面から歯科医学の発展に貢献するものである。

よって本論文の著者は、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 29 年 2 月 23 日