

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 水 谷 治 央

本研究は、シナプスの伝達効率を修飾することが知られているセロトニン（5-HT）のシナプス前抑制機構を明らかにするため、幼弱ラットの“ヘルドのカリックス”を用いて、5-HTのシナプス伝達に対する作用の解析を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. 5-HT (10 μ M) を灌流液中から細胞外に投与したところ、入力繊維刺激により誘発される EPSC の振幅が減少したが、自発性微小 EPSC の振幅は変化しなかった。よって、5-HT の作用点はシナプス前末端と推定された。
2. 5-HT のシナプス前抑制作用は 5-HT_{1B} 受容体作動薬 CP93129 によって再現し、5-HT_{1B} 受容体阻害薬 NAS-181 によってブロックされたことから、5-HT_{1B} 受容体により媒介されることが示された。
3. 5-HT_{1B} 受容体の標的を明らかにするために、神経終末部からホールセル記録を行い、 I_{pCa} および I_{pK} 電流を、それぞれ直接測定した。その結果、5-HT は I_{pCa} を抑制し、 I_{pK} には作用しないことが明らかとなった。
4. 5-HT_{1B} 受容体が Ca^{2+} 流入以降の伝達物質放出機構に標的を持つか否かをテストするために、シナプス前末端と後細胞の両方から同時にホールセル記録を行い、5-HT の作用をテストしたところ、5-HT は I_{pCa} と EPSC を共に抑制し、後者の作用は、前者の作用によって定量的に説明出来た。これらの結果より、神経終末部 5-HT_{1B} 受容体の標的は電位依存性カルシウムチャンネルと同定された。

5. 5-HT を繰り返し投与すると効果が減弱するタキフィラキシー現象が観察された。タキフィラキシーの Ca^{2+} 依存性を明らかにするために、神経終末端内にカルシウムキレート剤の BAPTA を注入したところ、タキフィラキシーは消失し、5-HT の繰り返し投与による I_{pCa} の減弱は認められなくなった。
6. Ca^{2+} の下流にあるメカニズムを明らかにするために、カルモジュリン拮抗薬およびカルシニューリン阻害薬をテストしたが、いずれもタキフィラキシーに対する作用が認められなかった。
7. 5-HT の EPSC 抑制効果は生後 5-6 日齢で顕著であったが、動物の成熟に伴い、その効果は減弱し、生後 14 日齢において消失した。

以上、本論文は幼弱ラットのヘルドのカリックスシナプスにおいて、電気生理学的な解析から、5-HT はシナプス前末端の 5-HT_{1B} 受容体を活性化して、電位依存性カルシウムチャネルを抑制し、神経伝達物質の放出量を抑制することを明らかにした。本研究は、技術的に困難であったシナプス前末端からの直接的な記録により、神経終末における 5-HT 受容体の標的分子を同定したことで、神経伝達物質調節機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。