

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 ポンポンパーパックディー サクナン

本研究はノシセプチンによる海馬シナプス伝達の制御機構と記憶形成におけるノシセプチンの役割を明らかにするため、ノシセプチン受容体のアンタゴニストを適切に使用しながら、主に電気生理学的な手法を用いてシナプス伝達と可塑性における内在性ノシセプチンの役割を追究するものである。本研究において、下記の結果を得ている。

1. シナプス伝達に対するノシセプチンの役割を検討するために、成熟マウスより海馬スライスを作製し、細胞外電位記録法により CA1 領域の放線状層において興奮性シナプス後電位 (EPSP) を記録した。0.1 Hz でシャッフアー側枝を電気刺激して誘発される EPSP がノシセプチンやノシセプチン受容体のアンタゴニスト (UFP-101) の投与により変化するかどうかを観察した。その結果、ノシセプチンと UFP-101 投与では、EPSP には影響がないことが示された。
2. シナプス可塑性に対するノシセプチンの役割を検討するために、ノシセプチンや UFP-101 存在下に高頻度刺激 (100Hz、1 秒) を与え、LTP に対する効果を観察した。その結果、ノシセプチン存在下で LTP の変化が無かったが、UFP-101 存在下では LTP の亢進が示された。
3. CA1 錐体細胞の興奮性に対するノシセプチンの役割を検討するため、細胞外電位記録法により CA1 領域の細胞体層において集合電位を記録した。ノシセプチン投与により CA1 錐体細胞の集合電位が抑制された。この抑制は UFP-101 存在下で消失するため、ノシセプチン受容体を介した効果である。これらの結果により、内在性ノシセプチンは CA1 錐体細胞の興奮性を抑制し、シナプス可塑性に影響を与えることが示された。

4. CA1 錐体細胞の抑制性シナプス伝達に対するノシセプチンの役割を検討するため、ホールセル・ボルテージクランプ記録法により錐体細胞で誘発される $GABA_A$ 性と $GABA_B$ 性の抑制性シナプス電流に対するノシセプチンや UFP-101 投与の効果を確認した。その結果、 $GABA_A$ 性のシナプス電流は抑制を受けなかったが、 $GABA_B$ 性のシナプス電流はノシセプチン投与により抑制された。この抑制は UFP-101 存在下で消失するため、ノシセプチン受容体を介した効果であることを確認した。これらの結果により、ノシセプチンが $GABA_B$ 受容体と同じ GIRK チャンネルに作用することが示された。
5. CA1 領域における内在性ノシセプチンの放出の可能性を検討した。ここでは、ホールセル・ボルテージクランプ記録法により CA1 錐体細胞の膜電流を記録した。CA1 錐体細胞を -70 mV に電位固定し、グルタミン酸受容体及び $GABA$ 受容体アンタゴニスト存在下に高頻度刺激を与えると、膜電流の変化を観察することができた。この膜電流の変化は UFP-101 により抑制されたので、ノシセプチン受容体活性化によるものであることが確認できた。また、この膜電流の変化はエンケファリン (μ, δ -オピオイド受容体アンタゴニストで、介在ニューロンの働きを抑制することが知られている試薬) によっても抑制を示した。したがって、CA1 領域における内在性ノシセプチンは介在ニューロンより放出される可能性が示された。

以上、本論文は内在性ノシセプチンによって活性化したノシセプチン受容体がシナプス後細胞の GIRK チャンネルを活性化させ、LTP を抑制的に調節することを明らかにした。さらに、高頻度刺激で活性化した CA1 領域の介在ニューロンから内在性ノシセプチンが放出される可能性を示した。本研究はこれまで未知に等しかった海馬におけるノシセプチンの作用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。