

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 田附 千絵子

本研究は、恐怖を始めとする情動を担う神経核である扁桃体が調節されるメカニズムを明らかにするため、マウスの扁桃体外側核において、神経修飾物質であるアセチルコリン、ノルエピネフリン、ドーパミンの作用機構の電気生理学的解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. C57BL/6J マウスから扁桃体を含むスライスを作成し、扁桃体外側核の興奮性ニューロンであるプリンシパル・ニューロンをホールセルパッチし、GABA<sub>A</sub>受容体のアンタゴニストであるピクロトキシン存在下で、視床からの入力線維を刺激することにより、興奮性シナプス後電流を記録した。アセチルコリン受容体アゴニストであるカルバコールを投与したところ、興奮性シナプス後電流が減弱した。またカルバコールによってグルタミン酸を含むシナプス小胞の放出確率が減少したこと、微小興奮性シナプス後電流の頻度が減弱したこと、記録電極に GTPase 阻害剤である GDPβS を加えて記録する細胞の GTP の効果を抑制した状態ではカルバコールによる興奮性シナプス後電流の減弱には変化がなかったことから、カルバコールはシナプス前終末に作用して視床—扁桃体外側核の興奮性シナプス伝達を減弱することが示された。
2. ムスカリン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストであるアトロピン存在下では、カルバコールによる興奮性シナプス後電流の減弱効果は観察されなかった。また、ムスカリン性アセチルコリン受容体のサブタイプ 4 ノックアウトマウスでは、カルバコールによる興奮性シナプス後電流の減弱効果は小さくなり、ムスカリン性アセチルコリン受容体のサブタイプ 2 と 4 のダブルノックアウトマウスでは、カルバコールによる興奮性シナプス後電流の有意な減弱効果は観察されなかった。このことから、カルバコールによる興奮性シナプス後電流の減弱は、ムスカリン性アセチルコリン受容体のサブタイプ 4 が主に担っていることが示された。
3. N 型電位依存性カルシウムチャネルのアンタゴニストであるコノトキシンを投与したところ、視床—扁桃体外側核の興奮性シナプス伝達は減弱した。さらにカルバコールを投与したところ、興奮性シナプス後電流の減弱が小さくなったことから、カルバコールによる興奮性シナプス後電流の減弱は、N 型電位依存性カルシウムチャネルが少なくとも関与していることが示された。
4. ピクロトキシンプリーの状態で AMPA 受容体およびカイニン酸受容体のアンタゴニストである CNQX、NMDA 受容体のアンタゴニストである APV 存在下で、視床—扁桃体外側核の抑制性シナプス後電流を記録した。カルバコールを投与したところ、抑制性シナプス後電流は減弱し、その減弱は興奮性シナプス後電流の減弱と同程度であった。

5. 視床一扁桃体外側核の興奮性シナプス後電流を記録しているところにアドレナリン性受容体のアゴニストであるノルエピネフリンを投与したところ、興奮性シナプス後電流は減弱した。また、 $\beta$ アドレナリン性受容体のアゴニストであるアイソプロテレノールを投与したところ、興奮性シナプス後電流は増大した。このことから、ノルエピネフリンは、 $\alpha$ アドレナリン性受容体を介して興奮性シナプス伝達を減弱させると同時に、 $\beta$ アドレナリン性受容体を介して興奮性シナプス伝達を増大させる、という両方向性の効果をもつことが示された。

6. 視床一扁桃体外側核の興奮性シナプス後電流を記録しているところにドーパミンを投与したところ、興奮性シナプス後電流が減弱した。以上より、アセチルコリン、ノルエピネフリン、ドーパミンはいずれも視床一扁桃体外側核の興奮性シナプス伝達を抑制させることが示された。

以上、本論文は扁桃体外側核において、アセチルコリン、ノルエピネフリン、ドーパミンの興奮性シナプス伝達における効果、またその作用機序を明らかにした。本研究は、まだ不明な点が多い、扁桃体外側核の神経ネットワーク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。