

学位授与番号：乙 3 2 0 0 号

氏 名：奥津 裕也

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 9 月 13 日

学位論文名：

Potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission at the parabrachial-central amygdala synapses by CGRP in mice.

学位論文名（翻訳）：

（マウス腕傍核－扁桃体シナプス伝達 NMDA 受容体成分の CGRP による増強）

学位審査委員長：教授 靱山俊彦

学位審査委員：教授 河合良訓 教授 井口保之

論文要旨

論文提出者名	奥津 裕也	指導教授名	丸毛啓史
<p>主論文</p> <p>Potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission at the parabrachial-central amygdala synapses by CGRP in mice. (マウス腕傍核－扁桃体シナプス伝達 NMDA 受容体成分の CGRP による増強) Yuya Okutsu, Yukari Takahashi, Masashi Nagase, Kei Shinohara, Ryo Ikeda, Fusao Kato. Molecular Pain. 2017; 13.</p> <p>要旨</p> <p>[目的]痛みは、「不快な感覚的かつ情動的体験」と定義され、運動器疾患の患者の訴えの最も主要な一つである。近年、侵害受容情報がどのような脳機構を介して、苦痛情動を生み出すのかに注目が集まっている。侵害受容情報は、脊髄後角の上行性ニューロンを興奮させ、その最も主要な投射先は、腕傍核外側部 (LPB) であり、LPB ニューロンは負情動の中枢である扁桃体中心核外包部 (CeC) に投射する。視床－皮質経路を迂回するこの直接的侵害受容入力と、その結果として生じる神経興奮から、CeC は「侵害受容性扁桃体」と呼ばれる。この LPB-CeC シナプスにおけるシナプス伝達は主にグルタミン酸作動性であり、様々な疼痛動物モデルにおいて顕著な増強を示す。このシナプスは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を含んでいる。末梢組織の炎症過程における CGRP の役割はよく知られているが、中枢神経系におけるその役割はほとんど明らかにされていない。本研究では、マウスの LPB-CeC シナプス伝達において、神経可塑性の重要な分子である NMDA 型グルタミン酸受容体に及ぼす CGRP の影響を検討した。</p> <p>[方法] C57BL/6J マウスから脳スライス標本作製、LPB 由来入力線維刺激により誘発される NMDA 受容体興奮性シナプス後電流 (EPSC_{NMDA}) を薬理学的および電気生理学的単離下に記録した。CGRP 投与が EPSC_{NMDA} 振幅に及ぼす影響を解析した。</p> <p>[結果] CGRP は EPSC_{NMDA} を増大した。この増大は濃度に依存し CGRP 受容体遮断薬によって抑制された。この時、NMDA 受容体電流の特徴である外向き整流特性に影響しなかった。プロテインキナーゼ A (PKA) 阻害剤の存在下、CGRP による EPSC_{NMDA} 振幅の増大は消失した。CGRP はシナプス後 AMPA 受容体やグルタミン酸放出確率には影響を及ぼさなかった。</p> <p>[考察] CGRP による NMDA 受容体成分の選択的増強は、慢性疼痛モデルにおいて観察される LPB-CeC シナプス伝達の増強に関与する可能性がある。CeA 内 CGRP は、シナプス可塑性を惹起するペプチド作動性モジュレーターである可能性が高い。CeC におけるこの CGRP シナプス増強に対する薬理的介入は、持続的な痛みに合併する情動障害を改善することが期待される。</p>			

学位論文審査の結果の要旨

奥津裕也氏の学位申請論文は主論文1編からなり、タイトルは、

“Potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission at the parabrachial-central amygdala synapses by CGRP in mice”、日本語では「マウス腕傍核－扁桃体シナプス伝達 NMDA 受容体成分の CGRP による増強」であり、2017 年6月に、Molecular Pain 誌の13巻に公表された。

公開学位審査会は平成29年9月2日、審査委員長舩山俊彦教授、審査委員河合良訓教授、井口保之教授出席のもとに行われ、奥津の研究内容発表に続いて質疑応答が行われ、以下の質問があった。

- 1) 扁桃体中心核ニューロンにはどのようなサブタイプがあるか？記録しているニューロンはどのようなサブタイプか？サブタイプを同定しているか？
- 2) 扁桃体中心核への入力にはどのような入力があるか？LPB 由来線維以外の入力を刺激していないと言えるか？
- 3) CGRP はグルタミン酸と同じように放出されるのか？CGRP はシナプス小胞に含まれて、エキソサイトーシスで放出されるのか？
- 4) CGRP 受容体拮抗薬による NMDA 受容体の機能の抑制が慢性痛の治療につながると期待されるという点につき、NMDA 受容体機能の抑制はさまざまな障害を引き起こすと考えられるが、その点についてどう考えるか？脳部位選択的に拮抗薬が作用するのが望ましいと考えられるが、部位特異的に発現する NMDA 受容体サブタイプはあるのか？
また、NMDA 受容体機能の抑制は記憶などにも影響があると考えられるが、新薬開発時は記憶などに及ぼす影響も調べる必要があるのではないか？
- 5) CGRP はグルタミン酸と corelease されるのか？
- 6) CGRP による振幅増大はどのくらい続くか？
- 7) Responder と non-responder で EPSC の kinetics が違うように見えるが、実際に違いは認められるのか？
- 8) Non-responder や control でも振幅増大が認められるが、これをどう解釈するか？
- 9) CGRP の濃度反応曲線は？IC50 は？
- 10) 抑制性シナプス後電流に対する CGRP の作用について何か知見はあるか？
- 11) 扁桃体中心核の構造は複雑であるが、ニューロン、シナプスの種類に選択的な修飾機構を解析する方法について展望はあるか？

奥津氏はこれらの質問に対し、現状における限界におよび将来への展望にも言及しつつ適切に回答し、活発な議論が行われた。その後河合教授、井口教授と慎重に審議した結果、本研究は、疼痛および関連病態制御における NMDA 受容体の機能、生理活性物質による修飾作用、および新規治療法としての NMDA 受容体関連薬物の可能性に対して一つの切り口を示す基礎研究であり、学位論文として価値を有すると判断した。