

学位授与番号：甲 1063 号

氏 名：西條 琢真

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 28 日

学位論文名：

**Serotonin 5-HT1B receptor-mediated calcium influx-independent presynaptic inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons**

（ラット前脳基底核アセチルコリン性ニューロンへの GABA 遊離に対する 5-HT1B 受容体を介した Ca<sup>2+</sup>流入非依存的なシナプス前抑制）

学位論文審査委員長：教授 加藤総夫

学位論文審査委員：教授 河合良訓 教授 上園晶一

# 論文要旨

氏名	西條 琢真	指導教授名	初山 俊彦
----	-------	-------	-------

## 主論文

### Serotonin 5-HT<sub>1B</sub> receptor-mediated calcium influx-independent presynaptic inhibition of GABA release onto rat basal forebrain cholinergic neurons

(ラット前脳基底核コリン作動性ニューロンへの GABA 遊離に対する 5-HT<sub>1B</sub> 受容体を介した Ca<sup>2+</sup>流入非依存的なシナプス前抑制)

Takuma Nishijo, Toshihiko Momiyama

European Journal of Neuroscience, 2016; 44(1): 1747-1760.

## 要旨

### 【背景・目的】

前脳基底核はコリン作動性ニューロンの起始核であり、大脳皮質や海馬等に軸索を投射して学習、記憶、注意、覚醒に関与し、神経変性疾患にも関連している。前脳基底核は脳幹の縫線核からセロトニン作動性線維の投射を受けているが、前脳基底核におけるセロトニンの作用には不明な点が多い。そこで、コリン作動性ニューロンへの GABA を介した抑制性シナプス伝達に対するセロトニンの作用および修飾機構を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

Cy3-192IgG により前脳基底核コリン作動性ニューロンを標識し、生後 12~19 日齢のラットの脳切片標本を作製して標識したニューロンからホールセル記録を行い、GABA 受容体を介した抑制性シナプス電流に対するセロトニン及びセロトニン関連薬物の作用を検討した。

### 【結果】

本研究により、セロトニンが抑制性シナプス後電流の振幅を抑制すること、その抑制作用には 5-HT<sub>1B</sub> 受容体に関与していること、微小抑制性シナプス後電流の頻度を減少させること、二連発刺激に対する応答比が 5-HT<sub>1B</sub> 受容体アゴニストで上昇すること、各 Ca<sup>2+</sup>チャネルブロッカー存在下でもセロトニンによる抑制作用は変化しないこと、K<sup>+</sup>チャネルブロッカー存在下では 5-HT<sub>1B</sub> 受容体アゴニストによる抑制作用が減少すること、5-HT<sub>1B</sub> 受容体アゴニストにより活動電位数が増加することが明らかとなった。

### 【結論】

前脳基底核コリン作動性ニューロンに対する GABA の遊離がシナプス前終末に存在する 5-HT<sub>1B</sub> 受容体の活性化により抑制されること、この抑制作用はシナプス前終末への Ca<sup>2+</sup>流入に非依存的であり、4-AP に感受性のある K<sup>+</sup>チャネルが関与していることが示唆された。

## 学位論文審査結果の要旨

西條琢真氏の学位申請に際しての審査委員会の審査結果を報告する。審査は1月23日に行われた。審査委員長 加藤総夫教授、審査委員 河合良訓教授、上園晶一教授が出席し、榎山俊彦指導教授その他多くの聴衆を得て開催された。審査会は公開とし、まず、学位請求論文の内容に関する西條氏の説明とそれに対する質疑応答を、またそれに続いて審査委員のみによる討議会を行った。内容に関する十分な説明とその内容の解釈・意義に関する多くの質問があり、西條氏は、この研究成果から結論できることの限界を十分に理解したうえで控えめに回答した。

特に、下記の質問があった。

河合委員からは、

- ・コリン作動性ニューロンとグルタミン酸作動性ニューロンの解剖学的な違いは？

- ・5HT1B がシナプス終末に発現しているという根拠はなにか？

- ・Miniature で antagonist を使用しなかったのは何故か？

- ・前脳基底核における NOS やグルタミン酸、GABA の関係性は？

などの質問があった。

上園委員からは、

- ・この研究成果は臨床上どのようなことに役立つと考えられるか？

- ・アルツハイマー型認知症などを念頭に置いているのに幼若ラットを使用したのはなぜか？

- ・5HT1B 以外の受容体の関与は検討したか？

などの質問があった。

加藤委員長からは、

- ・アルツハイマー病との関連を述べながら実験に幼弱ラットを用いたことの意味と限界をどう考えるか？

- ・この研究は、臨床医学のどのような問題に答えることを目的としたのか？ 何が問題だったのか？ それをどのように解決したのか？

- ・実験結果からどのような新しい知識が得られ、臨床医学のどのような問題の解決につながりうると考えているのか？

- ・セロトニン受容体に着目した理由と脳内での内因性セロトニンがこの系においてどのような役割を担うと考えているのか？

- ・コリン作動性ニューロンからの記録に限定したが、今回見出された性質は非コリン作動性ニューロンでは異なっているのか、など、重要な指摘がなされた。

これらの委員からの質問に対し、西條氏は言いすぎることなく控えかつ誠実に

回答した。

引き続いて行われた非公開の討議の結果、本論文は学位論文として十分価値があること、その一方、今後さらに研鑽を重ねることによって、今後の医学への貢献が期待されることが確認された。日本語版のテーシスにおいて、専門的学術用語の誤用、誤字脱字、また、出版された論文の図中の綴りの間違いなどが指摘され、西條氏はこれらに誠意ある対応をし、修正等適切な対応がなされたことを確認した。