Endocannabinoid-mediated short-term
suppression of excitatory synaptic
transmission to medium spiny neurons in the
striatum

著者	Narushima Madoka
著者別名	鳴島, 円
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成18年7月
page range	37-37
year	2006-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/14716

学位授与番号	甲第 1749 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	鳴島 円
学位論文題目	Endocannabinoid-mediated short-term suppression of excitatory synaptic transmission to medium spiny neurons in the striatum (内因性カンナビノイドによる線条体中型有棘ニューロン興奮性シナプスの伝達調節機構の解明)
論文審査委員	主 査 教 授 東田 陽博 副 査 教 授 加藤 聖 山田 正仁

内容の要旨及び審査の結果の要旨

カンナビノイド (CB) 受容体は大麻の主成分 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol の受容体であり、CB1、CB2 の 2 つのサブタイプが同定されている。CB 受容体の内因性リガンドである内因性カンナビノイドは、シナプス後細胞から合成・放出され、シナプス前終末の CB1 受容体を介してシナプス伝達を逆行性に抑制する。内因性カンナビノイドの産生は①脱分極に伴う Ca^{2+} 流入、② G_q タンパク共役型受容体の活性化、および③脱分極と G_q タンパク共役型受容体の活性化の同時作用により誘導される。

線条体は脳基底核神経回路に属し、運動制御や行動学習に寄与している。線条体の出力細胞である中型有棘ニューロン (MS ニューロン) は大脳皮質および視床からグルタミン酸作動性の興奮性入力を受け、淡蒼球および黒質に GABA 作動性の出力を行う。線条体には CB1 受容体が強く発現していること、線条体の機能がムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) や、代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) など代謝型受容体により制御されていることから、線条体でも内因性カンナビノイドが機能している可能性がある。そこで MS ニューロンから電気生理学的記録を行い、大脳皮質-MS ニューロン間の興奮性シナプスにおける内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節と、mAChR および mGluR の活性化が与える影響を解析した。

その結果、1) MS ニューロンの脱分極は内因性カンナビノイドによる逆行性抑制を誘発しなかった。2) mAChR の活性化および mAChR の活性化と脱分極の組み合わせ刺激は内因性カンナビノイドの産生を誘導しなかった。3) グループ I 型 mGluR の活性化は内因性カンナビノイドによるシナプス前抑制を誘導した。また、グループ I 型 mGluR の活性化と MS ニューロンの脱分極の同時作用により内因性カンナビノイドによる逆行性抑制が誘起される、という結果を得た。

以上、大脳皮質-MS ニューロンシナプスではグループ I 型 mGluR の活性化が内因性カンナビノイドによるシナプス伝達調節の誘導に重要であることが示唆された。線条体の興奮性シナプスにおける内因性カンナビノイドによるシナプス伝達調節は、シナプス前細胞とシナプス後細胞の両方の活動を反映した逆行性抑制系であり、その結果として運動制御や行動学習を調節していると示唆された。本研究は、線条体の神経細胞興奮性の制御の分子機構を明らかにした労作と評価された。