

Presynaptic inhibition caused by retrograde signal from metabotropic glutamate to cannabinoid receptors

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15697

学位授与番号	医博甲第1513号
学位授与年月日	平成14年3月22日
氏名	前 島 隆 司
学位論文題目	Presynaptic Inhibition Caused by Retrograde Signal from Metabotropic Glutamate to Cannabinoid Receptors (逆行性シグナル伝達によるシナプス前抑制：代謝型グルタミン酸受容体からカンナビノイド受容体へ)
論文審査委員	主 査 教 授 多久和 陽 副 査 教 授 加 藤 聖 教 授 東 田 陽 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

中枢神経系において、通常のシナプス伝達とは逆向きにシナプス後細胞からシナプス前終末へシグナル伝達が生じることが知られている。この逆行性シグナル伝達は神経細胞の新たな情報伝達機構として注目され、特に順方向のシナプス伝達に対し調節的な役割を果たすと考えられてきた。しかしながら、これまでその分子実体は明らかでなかった。本研究では、脳内のマリファナともいえる内因性カンナビノイドがこの逆行性シグナル伝達を担うことを明らかにした。さらに、シグナル分子発生の誘導過程として、代謝型グルタミン酸受容体の活性化と細胞内へのカルシウム流入の独立した二つの過程が存在することを示した。

実験には小脳のスライス標本を用い、プルキンエ細胞への興奮性シナプス伝達を電気生理学的に解析した。代謝型グルタミン酸受容体1型 (mGluR1) を活性化させるとシナプス前終末からの伝達物質の放出が抑制された。ところが、シナプス後細胞にあたるプルキンエ細胞にG蛋白質の阻害剤を注入したところ、その抑制作用は完全に失われた。また、mGluR1全欠損マウスでは作用が現れなかったが、プルキンエ細胞にのみmGluR1が発現する遺伝子操作マウスではシナプス前抑制が回復した。この結果から、シナプス後細胞のmGluR1がシナプス前終末における伝達物質放出の抑制に必須であると結論した。そしてさらに、このmGluR1によるシナプス前抑制は、シナプス前終末に存在するカンナビノイド受容体のアンタゴニストで完全に阻害されることがわかった。また、mGluR1による抑制作用は細胞内にカルシウムキレータを添加してカルシウム濃度上昇を抑えている状況で生じた。しかし一方で、プルキンエ細胞を脱分極させて Ca^{2+} 濃度上昇を引き起こすことでも一過性のシナプス前抑制が発現し、これもカンナビノイド受容体のアンタゴニストで阻害された。この結果から、内因性カンナビノイドは冒頭で述べた二つの誘導過程によりプルキンエ細胞から放出され、逆行性介在物質としてシナプス前抑制を引き起こすこと示唆された。脳内のカンナビノイド系は局所的なシグナル伝達系をなし、シナプス伝達を調節する生理的役割を果たすことが明らかになった。

以上、本論文は中枢神経系におけるシナプス伝達機序の解明に貢献した価値ある研究と高く評価された。