

N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)型受容体イオンチャンネル複合体における高親和性Mg^[2+]結合部位とポリアミン結合部位の特性

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 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/2297/15037

学位授与番号	医博甲第1070号
学位授与年月日	平成5年3月25日
氏名	長瀬博文
学位論文題目	N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型受容体イオンチャンネル複合体における高親和性Mg ²⁺ 結合部位とポリアミン結合部位の特性
論文審査委員	主査 教授 岡田 晃 副査 教授 東田 陽博 教授 橋本 和夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

中枢神経系におけるNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 型受容体は、神経細胞壊死のプロセス、精神分裂病や痴呆などの精神疾患の病態に深く関わっていることが示唆されている。従ってこの受容体の構造や機能の解明は、これらの中枢神経系の異常や疾患の予防につながるものとして、精神衛生の見地からも期待されている。そこで本研究では、最近明らかになりつつあるNMDA型受容体を調節する高親和性Mg²⁺結合部位とポリアミン結合部位の機能特性を、³H-TCP(³H-N-(1-[2-thienyl] cyclohexyl)-3, 4-piperidine) 結合実験にて検討した。得られた結果は、次のように要約される。

1. 低濃度のポリアミンはMg²⁺による³H-TCP 結合刺激を相加的に増加させていたが、より高濃度のポリアミンでは相加的な³H-TCP 結合の増加は認められなかった。一方、Mg²⁺による³H-TCP 結合刺激の場合と異なり、ポリアミンはL-グルタミン酸による³H-TCP 結合の刺激を相加的に増加させていた。
2. L-グルタミン酸とグリシンは、³H-TCP 結合を刺激するスペルミンの親和性を同程度に増加させる一方で、L-グルタミン酸は³H-TCP 結合を刺激するMg²⁺の親和性をグリシンより著明に増加させていた。また、競合的ポリアミンアンタゴニストであるDET (diethylenetriamine) とプトレッシンは、Mg²⁺ とスペルミンによって刺激された³H-TCP 結合をどちらも競合的に抑制した。
3. アルカインとDA10 (1, 10-diaminododecane) は、1 μM L-グルタミン酸、100 μM Mg²⁺ および1 μMスペルミンによって刺激された³H-TCP 結合を濃度依存性に抑制した。それら抑制の効力は、明らかにDETより高いものであった。また、10 μM DETはL-グルタミン酸とグリシンによる³H-TCP 結合の刺激を抑制するアルカインとDA10の効果を減弱させていた。

これらの結果は、NMDA型受容体イオンチャンネル複合体がアミノ酸のみならずMg²⁺ とポリアミンによっても調節されていることを示している。しかもそれらの調節部位 (結合部位) の機能は各々異なり、相互に影響を及ぼしあっていることも示していた。

以上本研究は、中枢神経細胞壊死や精神疾患の病態に関わるNMDA型受容体を調節する高親和性Mg²⁺結合部位とポリアミン結合部位の機能特性を受容体結合実験を用いて詳細に検討したものであり、神経毒性学および精神保健の領域において多大な貢献をする貴重な労作であると評価された。