

The cannabinoid CB1 receptor mediates retrograde signals for depolarization-induced suppression of inhibition in cerebellar Purkinje cells

著者	Yoshida Takayuki
著者別名	吉田, 隆行
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16年7月
page range	42-42
year	2004-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15846

学位授与番号	甲第 1622 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
氏 名	吉 田 隆 行
学位論文題目	The Cannabinoid CB1 Receptor Mediates Retrograde Signals for Depolarization-Induced Suppression of Inhibition in Cerebellar Purkinje Cells (小脳プルキンエ細胞の脱分極による抑制性シナプスの逆行性調節はカンナビノイド受容体を介する)
論文審査委員	主 査 教 授 多 久 和 陽 副 査 教 授 東 田 陽 博 教 授 加 藤 聖

内容の要旨及び審査の結果の要旨

中枢神経系のシナプスでは、シナプス前ニューロンから後ニューロンへ情報伝達する順行性シグナル伝達に加え、これとは逆向きに情報を伝達する逆行性シグナル伝達の機構が知られている。これは、シナプスにおける新たな情報伝達機構として注目されており、シナプスの伝達調節や結合形成に重要な役割を果たすと考えられている。

小脳プルキンエ細胞では、抑制性シナプスが一過性に抑圧される現象 (Depolarization-induced Suppression of Inhibition: DSI) が知られている。DSI はシナプス後ニューロンの脱分極によって、シナプス前終末の伝達物質放出が抑制されることによって生じるため、逆行性シグナルが関与すると考えられてきた。これまで、逆行性シグナルの候補としてグルタミン酸が示唆されていたが、不明な点が多く、疑問視されていた。

本研究では、(1) 1 型カンナビノイド (CB) 受容体が小脳プルキンエ細胞への抑制性入力細胞であるバスケット細胞の軸索終末に強く発現している (2) プルキンエ細胞の自発性の抑制性シナプス後電流 (IPSC) は CB 受容体作動薬によって減弱するというこれまでの知見から、1 型 CB 受容体に着目し、小脳 DSI をおこす逆行性シグナル伝達物質は内因性カンナビノイドではないかと考え、これを検証した。

実験には、小脳からスライス標本を作製し、プルキンエ細胞で記録される IPSC を電気生理学的に解析した。バスケット細胞軸索終末に存在する Group II 代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) の選択的作動薬によって IPSC はシナプス前性に抑圧されたが、DSI は影響されなかった。また、DSI は非選択的 mGluR 拮抗薬による影響を全く受けなかった。一方、CB 受容体作動薬によって IPSC はシナプス前性に抑制され、DSI は完全に遮断された。また、DSI は CB 受容体拮抗薬によって完全に阻害された。さらに、1 型 CB 受容体欠損マウスを用いた実験では DSI は全く観察されなかった。これらの結果から、DSI はグルタミン酸ではなく内因性カンナビノイドがプルキンエ細胞から抑制性シナプス前終末の 1 型 CB 受容体へ逆行性シグナルとして作用し、GABA の放出を抑制することによって生じる現象であると結論され、内因性カンナビノイドはシナプス伝達を調節する生理的役割を担うことが明らかになった。

本研究は、内因性カンナビノイド—CB 受容体が小脳において逆行性シグナル伝達を担うことを詳細に検討・証明した力作であり、学位に値すると評価された。