

# NMDA/PCPレセプターイオンチャンネル複合体における高親和性Mg<sup>2+</sup>結合部位に関する研究

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: Hatta, Kotaro メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/14857">http://hdl.handle.net/2297/14857</a>

学位授与番号	医博甲第969号
学位授与年月日	平成3年3月25日
氏名	八田 耕太郎
学位論文題目	NMDA/PCPレセプターイオンチャンネル複合体における高親和性Mg <sup>2+</sup> 結合部位に関する研究
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

フェンサイクリジン (PCP) は、精神分裂病様の精神障害を惹起し、さらに脳内にレセプターが存在するため、精神分裂病の病因・病態解明の糸口として注目されている。そこで、N-methyl-D-aspartate (NMDA) /PCPレセプターイオンチャンネル複合体に存在しPCPのアナログ [<sup>3</sup>H] N-(1-[2-thienyl] cyclohexyl)-3,4-piperidine ([<sup>3</sup>H] TCP) のPCPレセプターに対する結合を促進する高親和性Mg<sup>2+</sup>結合部位の性質を、ラット大脳皮質膜標品を用いたレセプター結合実験法により検討した。得られた結果は次のごとく要約される。

- 1) L-グルタミン酸、グリシン及び低濃度Mg<sup>2+</sup>によって活性化される [<sup>3</sup>H] TCP結合に対する競合的NMDAアンタゴニストである3-(2-carboxypiperazin-4-yl) propyl-1-phosphonic acid (CPP), D-2-amino-5-phosphonopentanoate (D-AP5) 及び2-amino-7-phosphonoheptanoate (AP7) の影響を比較したところ、いずれも低濃度Mg<sup>2+</sup>による [<sup>3</sup>H] TCP結合の活性化を最も強く抑制し、その順序は、Mg<sup>2+</sup>>グリシン>L-グルタミン酸であった。
- 2) L-グルタミン酸、グリシン及び低濃度Mg<sup>2+</sup>によって活性化される [<sup>3</sup>H] TCP結合に対するグリシンアンタゴニストである6,7-dichloroquinoxaline-2,3-dione (DCQX), 7-chlorokynurenic acid (7-ClKYNA) 及び3-amino-1-hydroxy-2-pyrrolidone (HA-966) の作用は次の通りであった。DCQXはグリシンによる [<sup>3</sup>H] TCP結合の活性化を最も強く抑制し、7-ClKYNAはいずれの [<sup>3</sup>H] TCP結合活性化に対しても同程度に抑制した。HA-966はグリシン及びMg<sup>2+</sup>による [<sup>3</sup>H] TCP結合の活性化を同程度に抑制したがグルタミン酸による [<sup>3</sup>H] TCP結合活性化に対しては抑制しなかった。

これらの結果は、NMDA/PCPレセプターイオンチャンネル複合体に高親和性Mg<sup>2+</sup>結合部位が存在するという推論を強く支持する知見であり、また同部位と競合的NMDAアンタゴニスト結合部位が機能的に密接な相互調節作用を有することを示している。さらに同部位がグリシン結合部位との間にも緊密な相互調節作用を有することが推測される。

以上、本研究は、精神分裂病との関連が示唆されているPCPレセプターにおいて、その調節を行なっている高親和性Mg<sup>2+</sup>結合部位の特性を生化学手法を用いて詳細に検討したものであり、生物学的精神医学の分野のみならず精神衛生学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。