

学位授与番号	甲第 1750 号		
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日		
氏 名	山崎 美和子		
学位論文題目	Miniature synaptic events elicited by presynaptic Ca^{2+} rise are selectively suppressed by cannabinoid receptor activation in cerebellar Purkinje cells (小脳プルキンエ細胞シナプスにおけるカンナビノイド受容体活性化による微小シナプス後電流の抑制メカニズムに関する研究)		
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

マリファナの有効成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールの生体内での受容体であるカンナビノイド受容体は GTP 結合蛋白質 Gi/o と共役する。1 型カンナビノイド受容体 (CB1) はシナプス前終末に存在し、シナプス前終末からの伝達物質放出を抑制する (シナプス前抑制)。小脳プルキンエ細胞へのシナプス入力においては、定常細胞外 Ca^{2+} 濃度 (2mM) で自発的に発生する抑制性微小シナプス後電流 (mIPSC) は CB1 受容体の活性化により出現頻度が減少するのに対し、興奮性微小シナプス後電流 (mEPSC) の出現頻度は減少しない。そこで、その相違が何に起因するかを明らかにすることを目的として以下の実験を行った。

生後 2 週のマウス小脳急性スライスからホールセル記録を行い、自発的に誘発される微小シナプス応答を計測した。① 細胞外 Ca^{2+} 濃度 2mM では、抑制性シナプスのシナプス前終末内の Ca^{2+} 上昇により誘発された mIPSC が出現したのに対して、興奮性シナプスでは Ca^{2+} 上昇に非依存的な mEPSC のみ出現した。② mEPSC の出現頻度は、細胞外 Ca^{2+} 濃度を 2mM から 5mM に上昇させることにより、飛躍的に上昇した。この mEPSC は、CB1 受容体のアゴニストである WIN55,212-2 により阻害された。③ mIPSC の出現頻度は、細胞外 Ca^{2+} 濃度を 2mM から 0mM に減少させると顕著に減少した。また、リアノジンの投与によってシナプス前終末内の Ca^{2+} 上昇を阻害した状態でも、WIN55,212-2 の効果が有意に減少した。

以上の結果より、カンナビノイドアゴニストによる微小シナプス後電流に対する抑制作用は、興奮性・抑制性シナプスともに基本的に差がないこと、またシナプス前終末内 Ca^{2+} 濃度の上昇により出現が促進された微小シナプス後電流のみが選択的に阻害されることが分かった。興奮性シナプス終末内部では生理的な細胞外 Ca^{2+} 濃度 (2mM) において終末内 Ca^{2+} 濃度が低く保たれているため Ca^{2+} 依存的な mEPSC の出現頻度が低く、結果として WIN55,212-2 による抑制を受けにくいのに対し、抑制性終末では恒常的に Ca^{2+} 濃度が高い状態であるため Ca^{2+} 依存的な mIPSC の出現頻度が高く、WIN55,212-2 による抑制が顕著であると考えられた。CB1 受容体活性化は終末内 Ca^{2+} 流入以降の伝達物質放出を制御している可能性が示唆された。本研究は小脳の細胞遺伝子・神経生理学上の 1 つの小さな疑問に明快な解答を与えた価値ある論文と評価された。