

学位授与番号	医博甲第 912 号
学位授与年月日	平成元年 6 月 30 日
氏名	杉山 有
学位論文題目	青斑核一大脳皮質系電気活動に対するノルアドレナリン性修飾

論文審査委員	主査	高守正治
	副査	山本長三郎
		山口成良
		中村彰治

内容の要旨および審査の結果の要旨

脳内ノルアドレナリン系は、外的刺激に対する注意力、学習、覚醒、運動調節等に関与することで注目されている系の一つである。この系の主要な核である青斑核ニューロンは、反回性線維から遊離されるノルアドレナリンによる、細胞体の α_2 受容体の活性化を介した、自発放電に対する自己抑制作用を持つ。また同ニューロンの終末膜から遊離されたノルアドレナリンは、終末膜の α_2 受容体を活性化し、終末膜興奮性を低下させ、ノルアドレナリン遊離に対して自己抑制をかけることが知られている。本研究では、これらの自己抑制作用に対する、ノルアドレナリン遊離促進または再取り込み阻害作用を持つ薬剤の効果が、薬剤や部位によらず一律か否かをしらべることが目的とし、インデロキサジンとアマンタジンを投与した際の、青斑核ニューロン細胞体と終末膜の興奮性の変化を、神経薬理学的手法により検討した。(1) ウレタン麻酔したラットにおいて、青斑核ニューロンの活動電位の細胞外記録を行った。(2) 同ニューロンの自発放電は、インデロキサジンのイオン泳動的投与中は抑制、投与終了後には逆に興奮と二相性に変化した。(3) インデロキサジンによる抑制は、 α_2 受容体の特異的阻害剤であるピペロキサンで阻止された。(4) 同様の二相性反応はその経静脈的投与でも認められ、静注直後に青斑核ニューロンの自発放電は一過性に増加、以後次第に減少した。(5) アマンタジンのイオン泳動的投与では、25%のニューロンで発火頻度上昇を認めたのみであった。(6) 次に青斑核ニューロンの投射部位である前頭葉皮質を電気刺激し、青斑核への逆行性スパイク出現の刺激閾値の変化を、刺激部位への薬物の局所投与の前後で測定した。(7) 両薬物とも刺激閾値を上昇、すなわち終末膜興奮性を低下させた。(8) ピペロキサンはインデロキサジンによる刺激閾値上昇を阻止した。

以上より、青斑核ニューロン細胞体の自発放電に対する作用は、トランスマッターの遊離促進または再取り込み阻害を主たる薬理作用とする薬物でも、その種類により異なり、また同一薬物でも二相性の反応を呈するものもあることが示された。また細胞体と終末膜の反応は、同一薬物によっても一律ではないことが示唆された。これらの結果は、脳血管性痴呆や錐体外路性疾患を、脳内情報伝達の修飾から治療しようとする時の警鐘として、臨床薬理学に貢献する労作と評価された。