

背側縫線核における GABA 作動性細胞の電気生理学的および薬理学的特性の解析

日本医科大学大学院医学研究科薬理学,
現：日本医科大学多摩永山病院小児科

牛腸 義宏

(2013 年度 入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞 受賞)

この度は、伝統ある日本生理学会雑誌において、入澤宏・彩記念 JPS 優秀論文賞を賜り、大変光栄に存じます。受賞論文において、背側縫線核における GABA 作動性細胞の電気生理学的および薬理学的特性を報告しました。

セロトニン (5-HT) は、睡眠・覚醒、摂食、気分などの様々な生理機能に関連します。脳内の殆どのセロトニン作動性細胞は縫線核群、とくに中脳の背側縫線核に存在します。背側縫線核はセロトニン作動性細胞以外にも GABA 作動性細胞やグルタミン酸作動性細胞などの多様な神経細胞を含んでいます。GABA 作動性細胞はセロトニン神経系を制御する重要な役割を担っているにもかかわらず、その特性は明らかではありません。

本研究では、GABA 作動性細胞を識別できる、グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 67 を緑色蛍光分子 GFP で標識した遺伝子改変マウスから得た中脳スライスを用い、背側縫線核細胞からホールセルパッチクランプ記録を行いました。記録後に免疫組織化学染色を行い記録細胞の再構築およびトリプトファン・ヒドロキシラーゼを用いたセロトニン作動性細胞の同定を行いました。記録細胞を GFP 陽性細胞 (GABA 作動性細胞)、背側縫線核正中部に位置する GFP 陰性細胞 (セロトニン作動性細胞)、背側縫線核外側に位置する GFP 陰性細胞 (推定グルタミン作動性細胞) の 3 群に分

類しました。正中部 GFP 陰性細胞と比較して、GFP 陽性細胞や外側 GFP 陰性細胞は静止膜電位が浅い、活動電位閾値が深い、膜抵抗が高い、活動電位の振幅が小さい、活動電位持続時間が短いなどの特性を認めました。さらに、GABA 作動性細胞およびセロトニン細胞を電位固定し、5-HT_{1A} 受容体アゴニスト (8-OH-DPAT)、選択的 5-HT_{2A/2C} アゴニスト (DOI) を還流投与しました。これらの結果から、セロトニン作動薬に対する縫線核 GABA 作動性細胞の多様な反応は単一の受容体効果ではなく、5-HT_{1A}、5-HT_{2A/2C} および 5-HT₇ 受容体などの相互作用・相殺効果によって惹起されることが示唆されました。本研究の結果は、セロトニン神経系異常を伴う精神神経疾患病態の解明に向けて、基盤となる神経生理学的情報を提供し、セロトニンが関与する新たな治療戦略の開発につながるものであると考えています。最後に、今回の受賞を励みに、今後もより一層の努力を重ねていきたいと思っています。

略歴

2003 年 日本医科大学医学部卒業
2012 年 日本医科大学大学院医学科卒業
2014 年 日本医科大学多摩永山病院 小児科 助教