

氏名(国籍)	ちん 陳	れい 玲(中国)
学位の種類	博士(医学)	
学位記番号	博甲第1,408号	
学位授与年月日	平成7年3月23日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	Studies on a Trophic Role of Serotonin for Synapse Formation and Maintenance (シナプスの形成と維持に働くセロトニンの賦活作用に関する研究)	
主査	筑波大学教授	医学博士 松下松雄
副査	筑波大学教授	医学博士 大野忠雄
副査	筑波大学教授	医学博士 岡野栄之
副査	工業技術院電子技術総合研究所首席研究官 (筑波大学併任教授)	医学博士 河野憲二
副査	筑波大学助教授	医学博士 八木沼洋行

論文の要旨

〈目的〉

セロトニン含有線維は延髄の縫線核から起り、中枢神経系の広範な領域に投射する。セロトニンの神経機能に対する、薬理学的作用は極めて多彩である。一方、セロトニンがシナプスの形成に促進的に作用することが、組織培養による研究で示唆されている。本研究は、セロトニンが、生体において、シナプスの形成と維持に関与しているかどうかを明らかにするために行われた。

〈実験材料と方法〉

1. 孵化後の各時期(1日目, 1週, 2週, 1ヵ月, 2ヵ月, 6ヵ月, 2年)のニワトリにおける観察と実験。第3腰髄のI層, VII層およびIX層について以下のことを調べた。

対照群。孵化後の各時期のセロトニン陽性結節状構造の密度とシナプス終末の密度。

実験群。

(1) p-chlorophenylalanine (PCPA; セロトニン合成阻害薬)とレセルピン(モノアミン枯渇薬)をそれぞれ孵化後1日目, 6ヵ月, 2年のニワトリにそれぞれ1週間投与し、その後におけるセロトニン陽性結節状構造とシナプス終末の密度。

(2) 孵化後の1日目のニワトリにPCPAを1週間投与。投与後から2ヵ月までのセロトニン陽性結節状構造およびシナプスの密度の変化。

2. 生後6週のラットにおける実験。レセルピン, PCPAとPCA(p-chloroamphetamine, セロトニン

細径線維の選択的破壊薬)を投与した。投与後の大脳皮質(体性感覚野)におけるセロトニン陽性結節状構造およびシナプスの密度の変化を調べた。

セロトニン含有線維、結節状構造およびシナプス終末は抗セロトニン抗体を用いて、免疫組織化学的に検出し、蛍光顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡、電子顕微鏡を用いて観察した。セロトニン含有結節状構造とシナプスを計数し、その密度の変化を定量的に解析した。

〈結果および考察〉

1. 対照群

(1) セロトニン陽性線維には細径線維と大径線維の2種が見られた。大径線維の終末はシナプスを形成する。その数は全シナプス数の約0.5%であった。細径線維は多数の結節状構造を有し、その中には小胞が見られたが、結節状構造はシナプスを形成していなかった。

(2) 非セロトニン作動性シナプスの密度は孵化後1週で最大に達し、その後は減少した。孵化後6ヵ月では最大密度の約50~60%まで低下し、孵化後2年まで更に減少した。セロトニン陽性結節状構造の密度も同様の変化を示した。

このことから、シナプスの形成過程とセロトニン陽性線維との間に密度の点で相関関係のあることが示唆された。

2. 実験群

(1) PCPAあるいはレセルピンの投与群。孵化後1日、6ヵ月および2年のニワトリに、1週間の投与を行うと、セロトニン陽性結節状構造とシナプスの密度が、薬量に依存して、著しく低下した。

(2) PCPAの投与群。孵化後1日目のニワトリにPCPAを1週間投与した。投与終了後、1週間では、セロトニン陽性結節状構造とシナプスの密度が増加した。その値は対照値以上であった。その後、セロトニン陽性結節状構造とシナプスの密度は減少したが、I層では、2ヵ月後でも対照値以上(1.5倍)であった。

(3) PCPA、レセルピンおよびPCA投与群。生後6週目(成体)のラットにこれらの薬物を投与した。大脳皮質体性感覚野のシナプス密度は薬量に依存して減少した。

このことは、セロトニン作動性線維を除去すると、形成過程および、発達後におけるシナプスが減少することを示している。

以上の結果から、セロトニン(セロトニン線維)が、生体においても、シナプスの形成と維持に重要な役割を演じていることが強く示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究は、発達中および成体のニワトリ、成体ラットにおいて、セロトニン作動性線維を薬理的に除去し、それにより、シナプス密度がどのように変化するかを定量的に解析している。その結果、セロトニンが、in vivoにおいて、シナプスの形成と維持に密接に関係していることが初めて明らかにされた。その機序は未だ不明であるが、本研究の結果は、中枢神経系におけるシナプス結合の維持、

可塑性，再生の機序を解明する上で示唆に富むものである。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。