

氏名(本籍)	菅原 誠(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2,136号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	大脳皮質におけるドパミンによるシナプスの調節機構
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤 勝年
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 吉田 薫
副査	筑波大学助教授 医学博士 玉岡 晃
副査	筑波大学講師 医学博士 山本 三幸

論文の内容の要旨

(目的)

セロトニン(5-HT)やノルアドレナリン(NA)などのモノアミン類は脳内で神経伝達物質としての作用以外に、シナプス形成の調節、記憶、学習などの脳の可塑性に関与していることが明らかにされてきたが、ドパミン(DA)に関する知見は少ない。本研究は、DAの脳の可塑性に及ぼす影響を調べることを目的として、DA作動性神経が高密度に投射しているラットの前頭皮質(prefrontal cortex)における成長発達過程でのシナプス形成に対する作用様式を検討した。また、DA作動性神経が殆ど投射していないラットの頭頂葉皮質や後頭葉皮質において、5-HT及びNAの作用とも比較しながら検討を加えた。

後半では、前頭皮質のシナプス形成に対するDAの作用がD1, D2, D4の何れのサブタイプの受容体を介するかを、それぞれの受容体サブタイプに対する特異的なアゴニスト及びアンタゴニストを用いて解析した。臨床面での問題点を想定し、DA放出に関係が深いとされる不安状態のモデルラットを用い、前頭皮質におけるシナプス形成の変化及びそれに対する向精神薬の効果も調べた。

(対象と方法)

まず、2~20週齢のラットの前頭皮質、頭頂葉皮質、後頭葉皮質のシナプス密度の推移を電子顕微鏡写真を使用して測定した。以降の実験には、シナプス過形成の認められた生後5, 6週齢のラットを一群当り4匹以上使用した。薬物は腹腔内に投与し、その期間は何れの場合も1週間とした。D1受容体アゴニスト、アンタゴニスト及びD2受容体アゴニスト、アンタゴニストは単独で、あるいは組み合わせて投与した。内因性モノアミンの影響を調べるため、5-HTの合成阻害薬pCPA及びNA作動性神経毒のDSP-4の投与も試みた。不安状態のモデルラットは、不安惹起薬物であるFG7142の投与により作成した。対照群には生理食塩水を投与した。

ラットの前頭皮質I層及びV-VI層、頭頂葉皮質体性感覚野I層、後頭葉皮質視覚野I層のシナプス密度を、電子顕微鏡写真を使用して計測し、定量的解析を行った。又、薬物投与によって浮腫などが生じ、脳の容積変化が起きてシナプス密度の計測に影響をきたしているか否かについても検討した。

(結果)

1)前頭皮質、後頭皮質では4週齢、前頭皮質では6週齢あたりでシナプス過形成のピークが認められ、20週齢時

に比べて約60%のシナプス密度の増加があった。

2) 前頭皮質においては、D1及びD2何れのアゴニストによってもシナプス密度は増加し、逆に何れのアンタゴニストによってもシナプス密度の減少が認められ、V-VI層の方がI層の変化より大きかった。又、両アゴニスト同士あるいは両アンタゴニスト同士を併用した場合、増強効果が認められた。しかし、アゴニストの投与量によっては相反する併用効果も認められ、その作用様式は複雑である。頭頂葉皮質及び後頭葉皮質では、これらのアゴニスト及びアンタゴニストの作用は認められなかった。

3) pCPAにより頭頂葉皮質において、またDSP-4により後頭葉皮質において、それぞれシナプス密度の減少が認められたが、前頭皮質では変化がなかった。

4) 不安状態のモデルラットでは、前頭皮質においてシナプス密度が増加しているのが認められたが、D1とD2アンタゴニストの併用によりこの変化は抑制された。

(考察)

本研究により、前頭皮質、頭頂葉皮質及び後頭葉皮質において、それぞれDA、NA及び5-HTがシナプス形成に影響を及ぼしていることが判明した。このことから、モノアミンによるシナプス形成の調節は、脳の部位や領域によって役割分担が決まっており、ラット大脳皮質における生後のシナプス過形成のパターンが、部位によりことなっていることに反映されているものと考えられる。

前頭皮質におけるシナプス形成に対するDAの作用は、D1及びD2両受容体の協調作用によって行われており、特にD2受容体作動薬は、投与量によって、D1受容体作動薬との間に相反・相乗の全く異なった性質を示すことが明らかとなった。これは、低用量のD2アンタゴニストがシナプス前膜に存在するD2受容体（オートレセプター）のみ遮断し（後膜のD2受容体は低親和性）、DA作動性神経の伝達を促進する結果、D1アンタゴニストの効果を減弱させることによるものと解釈することも可能であるが、詳細は更なる研究を待たねばならない。D4受容体の役割については、未だ不明な点が多い。

不安状態のモデルラットにDA受容体遮断薬を投与することにより、前頭皮質におけるシナプス過形成と症状が抑制されることから、DA受容体遮断薬を抗不安薬として臨床応用できる可能性も示唆される。

審査の結果の要旨

ノルアドレナリンやセロトニンは、中枢神経系において神経伝達物質としての役割に加え、シナプス形成の調節機構にも関与している物質であることが知られている。本研究により、ドパミン(DA)もラットの前頭皮質においてシナプス形成の調節にかかっていることが初めて明らかにされた。DAはD1及びD2両受容体を介して作用し、詳細な機構については未だ不明な点が多いが、両受容体の複雑な協調作用によるという興味深い結果が示されている。成長発達過程において、大脳皮質では一過性のシナプス過形成の状態が生じ、その消長に脳内モノアミン類が関与していることが解明されてきているが、本研究では、このような過程でDAが前頭皮質において重要な役割を果たしていることを示したばかりでなく、不安状態のモデル動物(ラット)を用い、シナプス形成の変化と疾患の関係を追及しようとしている。未だ解明されるべき事柄は多く残されているが、その意味は高く評価される。

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。