

氏 名 (本籍)	きた 北	むら 村	た 太	ろう 郎
学位の種類	博 士 (医 学)			
学位記番号	医 博 第 1 8 1 4 号			
学位授与年月日	平 成 1 4 年 3 月 2 5 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻			
学位論文題目	パッチクランプ方を用いたラット急性単離大脳皮質神経細胞における β -phenylethylamine の中枢作用機序の検討			

(主 査)

論文審査委員	教授 飯 沼 一 宇	教授 谷 内 一 彦
	教授 松 原 洋 一	

論 文 内 容 要 旨

β -phenylethylamine (PEA) は脳内で産生されるアミンの一種で様々な神経生理活性を有すると考えられている。しかしその皮質神経細胞レベルに於ける作用機序は十分明らかではない。そこで幼弱ラット大脳皮質神経細胞をもちいて、PEA の中枢神経細胞に対する作用を電気生理学的手法により検討した。

幼弱ラット前頭葉皮質より単離した神経細胞にナイスタチン穿孔パッチクランプ法を適用し、PEA を細胞外から投与した際に惹起されるイオン電流の変化を膜電位固定下に記録した。PEA は少なくとも2種類のカリウム (K^+) 電流を濃度依存性に抑制した ($EC_{50}=540 \mu M$)。1つは時間・電位依存性を持たない K^+ 電流 (leak K^+ 電流), もう一つは時間・電位依存性を有する M 電流であると考えられた。

次に主要なイオンチャネル結合型受容体に対する PEA の作用を検討した。GABA (γ -Amino-*n*-butyric Acid)_A, glycine 受容体 (いずれも Cl^- チャネル結合型) 応答は影響を受けなかった。また kainate により惹起される非 NMDA 型 glutamate 受容体応答も影響を受けなかった。一方 aspartate により活性化される NMDA 型 glutamate 受容体応答は PEA により濃度依存性に抑制された ($IC_{50}=2.3 mM$)。この抑制は非競合型の抑制であり、また過分極側で強い電位依存性が見られた。このことから PEA は NMDA 受容体のカチオンチャネル部に作用している可能性が示唆された。

審査結果の要旨

β -phenylethylamine (PEA) は脳内で産生されるアミンの一種で様々な神経生理活性を有すると考えられている。しかしその皮質神経細胞レベルに於ける作用機序は十分明らかではない。PEA の主たる分布はドパミン作動性神経線維の分布に沿った、異質一線状体系であるが、その他の脳内領域でも生合成されていると考えられている。PEA は小児期特に乳幼児期に脳内濃度が高く、この時期の生理的役割が重要視されている。臨床的には種々の疾患で PEA の増減が報告されているが、小児神経疾患領域では、Rett 症候群、学習障害、注意欠陥多動性障害児などの脳高次機能障害でその生合成に変動がみられるとの報告がなされ注目されている。また PEA を多く含むチョコレートにより頭痛発作が起こる偏頭痛患者が報告されており、この患者の MAO-B 活性が低下していたという報告もなされている。これらの事実から、PEA はドパミン生合成の単なる副産物ではなく、それ自身生理活性を有し、中枢神経系において co-transmitter ないし neuromodulator として機能する可能性が示唆されている。

そこで申請者は、幼弱ラット大脳皮質神経細胞をもちいて、PEA の中枢神経細胞に対する作用を電気生理学的手法により検討した。幼弱ラット前頭葉皮質より単離した神経細胞にナスタチン穿孔パッチクランプ法を適用し、PEA を細胞外から投与した際に惹起されるイオン電流の変化を膜電位固定下に記録した。PEA は少なくとも 2 種類のカリウム (K^+) 電流を濃度依存性に抑制した ($EC_{50}=540$ mM)。1 つは時間・電位依存性を持たない K^+ 電流 (leak K^+ 電流)、もう一つは時間・電位依存性を有する M 電流であると考えられた。次に主要なイオンチャネル結合型受容体に対する PEA の作用を検討した。GABA (γ -Amino-n-butyrlic Acid) A, glycine 受容体 (いずれも Cl^- チャネル結合型) 応答は影響を受けなかった。また kainate により惹起される非 NMDA 型 glutamate 受容体応答も影響を受けなかった。一方 aspartate により活性化される NMDA 型 glutamate 受容体応答は PEA により濃度依存性に抑制された。この抑制は非競合型の抑制であり、また過分極側で強い電位依存性が見られた。このことから PEA は NMDA 受容体のカチオンチャネル部に作用している可能性が示唆された。

このように PEA の神経生理学的作用を解明した点で独創的であり医学博士の学位に値する。