

氏 名（本籍）	呉 艶 玲
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 2 3 0 7 号
学位授与年月日	平 成 1 8 年 3 月 2 4 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	マウスの後根神経節細胞に対するポリフェノール 群の作用に関する電気生理学的研究

（主 査）

論文審査委員	教授 土 屋 滋 教授 谷 内 一 彦
	教授 出 江 紳 一

論文内容要旨

ポリフェノールとは分子内に2個以上のフェノール性水酸基を持つ化合物の総称である。多くの種類のポリフェノールが主に植物界に広く分布している。ポリフェノールは、老人痴呆の予防など神経保護作用があるかのではないかと考えられ、最近、特に赤ワインポリフェノールの優れた神経保護作用が注目されている。しかし、その保護作用の機序については十分明らかにはされていない。

そこで、本研究では、赤ワインから抽出したポリフェノール（以下、赤ワインポリフェノール）の神経細胞に及ぼす影響を、神経生理学的に検討した。方法は正常マウスの後根神経節から単離した神経細胞に対しパッチクランプ法を適用、ポリフェノールを細胞外から投与した際の後根神経節細胞イオン電流の変化を膜電位固定下に記録した。さらに、精製された各ポリフェノール quercetin, resveratrol, catechin の三種類の作用を同様に検討した。

その結果、赤ワインポリフェノールはマウスの単一後根神経節細胞の Na^+ , K^+ , Ca^{2+} の3つのイオンチャネルの電流を可逆的かつ濃度依存性に抑制することが認められた (IC_{50} = 2.5, 4.0, $1.5 \mu\text{g/ml}$)。 Na^+ 電流には、少なくとも2つの成分が考えられるが、その両方の Na^+ チャネルが抑制された。この2つは低濃度のテトロドトキシン (TTX) によりブロックされ、速い活性化と不活性化を示す Na_v チャネルと、TTX に感受性を示さず、活性化、不活性化の速度が遅い Na_v チャネルであると考えられた。一方、赤ワインポリフェノールの投与により、2つのタイプの K^+ チャネルが抑制された。すなわち、1つは脱分極電位パルスにより活性化された後、急速に不活性化する K^+ チャネル、及び遅い不活性化を示す K^+ チャネルである。また、赤ワインポリフェノールを細胞外へ投与することによって、 Ca^{2+} チャネル電流が抑制された。抑制されたのは L タイプおよび N タイプの Ca^{2+} チャネル及び、高閾値活性化型電位依存性 Ca^{2+} チャネル (P, Q, R 型) と考えられた。

一方、quercetin, resveratrol, catechin など3種類のポリフェノールは、マウスの単一後根神経節細胞の Na^+ 電流に対する抑制作用も明らかになった。このことより、赤ワインポリフェノールは神経細胞膜を安定化させ、神経の興奮性を下げる可能性が考えられる。

審査結果の要旨

ポリフェノールとは分子内に2個以上のフェノール性水酸基を持つ化合物の総称である。多くの種類のポリフェノールが主に植物界に広く分布している。ポリフェノールは、老人痴呆の予防など神経保護作用があるのではないかと考えられ、最近、特に赤ワインポリフェノールの優れた神経保護作用が注目されている。しかし、その保護作用の機序については十分明らかにはされていない。

申請者は、赤ワインから抽出したポリフェノール（以下、赤ワインポリフェノール）の神経細胞に及ぼす影響を、神経生理学的に検討した。方法は正常マウスの後根神経節から単離した神経細胞に対しパッチクランプ法を適用、ポリフェノールを細胞外から投与した際の後根神経節細胞イオン電流の変化を膜電位固定下に記録した。さらに、精製された各ポリフェノール quercetin, resveratrol, catechin の三種類の作用を同様に検討した。

その結果、赤ワインポリフェノールはマウスの単一後根神経節細胞の Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} の3つのイオンチャネルの電流を可逆的かつ濃度依存性に抑制することが認められた (IC_{50} = 2.5, 4.0, 1.5 $\mu\text{g/ml}$)。 Na^+ 電流には、少なくとも2つの成分が考えられるが、その両方の Na^+ チャネルが抑制された。この2つは低濃度のテトロドトキシン (TTX) によりブロックされ、速い活性化と不活性化を示す Na^+ チャネルと、TTX に感受性を示さず、活性化、不活性化の速度が遅い Na^+ チャネルであると考えられた。一方、赤ワインポリフェノールの投与により、2つのタイプの K^+ チャネルが抑制された。すなわち、1つは脱分極電位パルスにより活性化された後、急速に不活性化する K^+ チャネル、及び遅い不活性化を示す K^+ チャネルである。また、赤ワインポリフェノールを細胞外へ投与することによって、 Ca^{2+} チャネル電流が抑制された。抑制されたのは L タイプおよび N タイプの Ca^{2+} チャネル及び、高閾値活性化型電位依存性 Ca^{2+} チャネル (P, Q, R 型) と考えられた。

さらに、quercetin, resveratrol, catechin など3種類のポリフェノールは、マウスの単一後根神経節細胞の Na^+ 電流に対する抑制作用も明らかになった。

以上から、申請者は、赤ワインポリフェノールは神経細胞膜を安定化させ、神経の興奮性を下げる可能性を示唆した。パッチクランプ法を用いた最新の生理学的手法により、赤ワインポリフェノールの生理作用に光を当てているユニークな研究である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。