

EP2 receptor-mediated activation of BK channels facilitates neuroprotection in the cortical neurons

守永, 紗織

<https://hdl.handle.net/2324/1654803>

出版情報 : Kyushu University, 2015, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (3)

氏 名	守永 紗織		
論 文 名	EP2 receptor-mediated activation of BK channels facilitates neuroprotection in the cortical neurons (EP2 受容体を介した BK チャネル活性化メカニズムならびに神経保護作用に関する研究)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 久木田 敏夫
	副 査	九州大学	教授 高橋 一郎
	副 査	九州大学	講師 吉田 竜介

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

代表的な炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β (IL-1 β) は IL-1 type I 受容体を介して p38 MAP キナーゼを活性化することで NMDA により惹起される大コンダクタンス Ca²⁺活性化 K⁺ (BK) 電流を抑制し、神経興奮性を亢進する。一方、アラキドン酸代謝産物のプロスタグランジン E₂ (PGE₂) は 4 種類のプロスタノイド受容体 (EP1-4) を介し、炎症性メディエーターとして働くことが知られている。PGE₂ は NMDA により惹起される BK 電流を IL-1 β とは逆に増大することが報告されているが、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では PGE₂ の BK 電流に対する作用メカニズムとその病理的意義を明らかにすることを目的に電気生理学的ならびに免疫組織化学的解析を行った。

PGE₂ ならびに、EP2 受容体アゴニスト (ONO-DI-004) は大脳皮質ニューロンにおいて、NMDA ならびに脱分極パルスによって惹起される BK 電流を濃度依存的 (1-10 μ M) に有意に増大した。一方、比較的高濃度 (10 μ M) の EP3 受容体アゴニスト (ONO-AE-248) は BK 電流を有意に抑制したが、EP1 または EP4 受容体のアゴニストは有意な作用を示さなかった。さらに、NMDA によって惹起される BK 電流は cAMP の細胞内注入により有意に増大し、この増大効果はプロテインキナーゼ A (PKA) 阻害剤 KT5720 によりほぼ完全に抑制された。さらに、EP2 受容体アゴニスト (ONO-DI-004) による BK 電流の増大作用は細胞内 Ca²⁺動員を抑制するタブシガルギン、リアニジンならびにニフェジピンにより有意に抑制された。最後に、EP2 受容体アゴニスト (ブタプロスト) の NMDA により惹起される樹状突起変性に及ぼす影響を解析した。ブタプロストは大脳皮質ニューロンにおいて NMDA で惹起される樹状突起ビーディング (樹状突起の不規則に分布した膨潤) を有意に抑制し、その回復プロセスも有意に促進した。ブタプロストの樹状突起ビーディング抑制作用は EP2 受容体アンタゴニストの TG6-10-1 ならびに BK チャネル阻害剤のパキシリンにより抑制された。

PGE₂ は EP2 受容体を介して cAMP-PKA 経路を活性化し、BK チャネルを直接的に活性化することで大脳皮質ニューロンの神経興奮を抑制的に制御することが明らかとなった。さらに、EP2 受容体は NMDA により惹起される樹状突起変性を抑制することで神経保護に関与することが示唆された。以上のように本研究は新知見を含んでおり、博士 (歯学) の学位論文として十分に値するものと判断された。