

脊髄後角抑制性介在神経の感覚伝達における役割及びその内因性制御メカニズムの解明

古賀, 啓祐

<https://hdl.handle.net/2324/1931856>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（創薬科学）, 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	古賀 啓祐
論文名	脊髄後角抑制性介在神経の感覚伝達における役割及びその内因性制御メカニズムの解明
論文調査委員	主査 九州大学 教授 津田 誠 副査 兵庫医科大学 教授 古江 秀昌 副査 九州大学 准教授 島添 隆雄 副査 九州大学 准教授 仲矢 道雄

論文審査の結果の要旨

古賀啓祐氏の学位論文について審査を行った。本論文において古賀氏は、脊髄後角の抑制性介在神経に着目して、抑制性介在神経を遺伝子学的な手法により活動操作することで、同神経の生理学的な役割を解明し、さらに内因性に抑制性介在神経活動を調節するノルアドレナリンによるシナプス伝達調節メカニズムとその感覚伝達における役割を明らかにした。

第一章では、化学遺伝学的手法を用いて脊髄後角抑制性介在神経の活動性を急性的に抑制した際の、シナプス伝達および行動の変化について検討を行った。化学遺伝学とは、内因性のリガンドが作用せず、合成リガンド特異的に活性化される人工受容体を任意の細胞に発現させることで、特定の細胞の活動や機能を制御する手法である。本論文で用いた hM4Di は Gi 共役型の G タンパク共役型受容体で、この受容体の活性化は下流シグナルによりカリウムチャネルを開口させることで細胞の過分極を引き起こし、細胞活動を抑制することが可能となる。さらに、Cre 酵素依存的に遺伝子発現を誘導する FLEX switch システムと、抑制性神経特異的に Cre 酵素を発現する *Vgat-Cre* マウスを用いて、脊髄後角抑制性介在神経特異的に hM4Di を遺伝子導入した。実際に、個体レベルで hM4Di のリガンドである clozapine-N-oxide (CNO) を処置して脊髄後角抑制性神経特異的な活動抑制を行うと、自発的な侵害防御行動が引き起こされることを明らかにした。さらに、電気生理学的な検討から hM4Di 誘発の脱抑制は NMDA 受容体活性化を介して A 線維性の多シナプス性入力の増強を引き起こすことを明らかにした。実際に行動学的にも、NMDA 受容体が CNO 処置による侵害防御行動に関与することを示した。第二章では、脊髄後角抑制性介在神経の活動性を調節し得る内因性の神経伝達物質としてノルアドレナリンに着目して検討を行った。薬理的な検討から脊髄後角抑制性介在神経の活性化には、 α_1 -アドレナリン受容体 (α_1 -AR) の中でも α_{1A} -AR サブタイプが重要であることを示した。さらに、shRNAmir システムと FLEX switch システムを組み合わせることにより脊髄後角抑制性介在神経特異的に α_{1A} -AR をノックダウンし、感覚情報伝達における役割を検討した。その結果、抑制性介在神経の α_{1A} -AR は侵害刺激に対する即時的な応答と、侵害刺激後の遅発的な軽度機械刺激に対する過敏応答に対して抑制的に働いていることが示唆された。一方で、hM3Dq を用いたアストロサイト特異的な活性化による検討から、ノルアドレナリンによる抑制性神経伝達増強と並行して引き起こされるアストロサイトの活性化は、抑制性シナプス伝達に対してむしろ抑制的に作用していることが示唆された。以上のように、本学位論文では、抑制性介在神経の生理学的な役割を解明し、さらに内因性に抑制性介在神経活動を調節するノルアドレナリンの痛覚伝達における役割も明らかにした。

以上、古賀氏の研究では、脊髄後角の抑制性介在神経の遺伝子学的な制御により、同神経の生理学的な役割を解明し、さらに内因性に抑制性介在神経活動を調節するノルアドレナリンによるシナプス伝達調節メカニズムとその感覚伝達における役割を明らかにした。本内容は学位請求論文として価値ある内容であり、最終試験での主査および副査からの試問に対しても的確な回答を得た。したがって、古賀啓祐氏の学位論文が博士(創薬科学)の学位に値すると認める。