

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 吉田 繁<br>よし だ しげる   |
| 学位の種類   | 医学博士   |
| 学位記番号   | 医博第517号  |
| 学位授与の日付 | 昭和54年3月23日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当   |
| 研究科・専攻  | 医学研究科生理系専攻   |
| 学位論文題目  | Tetrodotoxin-resistant sodium and calcium components of action potentials in dorsal root ganglion cells of the adult mouse<br>(成熟マウス後根神経節細胞におけるテトロドトキシン抵抗性ナトリウムおよびカルシウム成分) |
| 論文調査委員  | (主査) 教授 高折修二 教授 荒木辰之助 教授 佐々木和夫   |

### 論文内容の要旨

従来、ニューロンの活動電位発生におけるCaイオンの関与は、下等動物において報告されていたが、哺乳動物においては報告がなかった。また、一般に、哺乳動物ニューロンの活動電位発生に与かるNa電流は、Tetrodotoxin (TTX) に対して感受性を持つと言われていた。著者らは、以前に、胎児マウス由来の培養後根神経節細胞の細胞内記録により、大部分のニューロンがTTX抵抗性のNaとCaイオンによる活動電位を発生することを見たが、本論文では、成熟マウスより別出で得た後根神経節細胞を用いて、更に研究を進めた。即ち、後根神経節細胞に微小電極を刺入し、細胞内記録を行ないながら、外液のイオン組成を変えたりTTXやCoイオンを投与したりして、活動電位発生のイオン機構を調べた。その結果、成熟マウスの後根神経節細胞は、活動電位発生機構の違いにより、以下の三群に大別されることが判明した。

#### (1) TTX抵抗性のNaとCaイオンによる活動電位を発生するニューロン

この程のニューロンは、外液からNaイオンを除去しても、なおregenerative (再生性) な応答を示し、この応答は、外液のCaイオン濃度に依存しており、Coイオン投与によって抑制されることより、Caスパイクであることがわかった。また、正常溶液中での活動電位発生には、Caイオン以外にNaイオンも関与していたが、いずれのイオン流も高濃度(10<sup>-6</sup>g/ml)のTTXに対して抵抗性を示した。正常溶液中での活動電位の下降相に、Caイオンによるhumpを示すのが特徴的であったので、Hニューロンと名付けた。全ニューロン(約700例)の、わずか5%を占めるに過ぎなかった。

#### (2) TTX抵抗性Naスパイクを発生するニューロン

外液からNaイオンを除去すると、regenerativeな応答は出し得なくなる。即ち、Naスパイクを発生すると考えられる。しかし、このNaスパイクは高濃度のTTXに対して抵抗性を示した。深く、持続の長いafterhyperpolarization(後過分極電位)が、スパイクに特徴的であったので、Aニューロンと名付けた。全体の27%であった。

### (3) TTX 感受性 Na スパイクを発生するニューロン

活動電位は、外液から Na イオンを除去するか、外液に低濃度 ( $10^{-9}$ ~ $10^{-7}$ g/ml) の TTX を投与することによって消失した。哺乳動物のニューロンに通常見られる型の活動電位である。スパイクの時間経過が fast なので、Fニューロンと名付けた。大部分 (全体の68%) の細胞が、同様のスパイクを示した。

上記以外の性質として、FとAニューロンは、直接通電によって数百 m sec の電流パルスを与えた所パルスをかけ始めてから時間が経つ程整流作用が強くなり現われるという、時間依存性内向整流作用 (異常整流作用) を示した。Fニューロンは、Aニューロンよりもこの現象が著明であった。Hニューロンには、通常、同様の現象は認められなかった。

以上の所見、および、培養下では、経時的にHニューロンに相等する細胞が、Aや更にはFニューロンに相等する細胞に移行していくと思われることより、次のような発達仮説を提案した。即ち、マウス後根神経節細胞の活動電位発生において、発達過程の初期では、Na イオン以外に Ca イオンも関与しているが、発達が進むに従って Ca イオンの寄与は消失していく。また、活動電位発生に与かる Na イオン流は、発達とともに、次第に TTX 感受性を増していく。

## 論文審査の結果の要旨

成熟マウスより剔出した後根神経節細胞に、微小電極を刺入して細胞内記録を行ない、細胞体の活動電位発生のイオン機構の違いにより、細胞を以下の三群に大別した。(1)テトロドトキシン (TTX) 抵抗性の Na と Ca によるスパイクを発生する細胞。スパイクの下降相に hump を示すのが特徴で、全体数の5%を占める。(2) TTX 抵抗性 Na スパイクを発生する細胞。スパイクに、深く持続の長い後過分極電位の見られるのが特徴。全体の27%。(3) TTX 感受性 Na スパイクを発生する細胞。スパイクの時間経過の早いのが特徴。全体の68%。また、(2)および(3)の細胞は、時間依存性内向整流作用 (異常整流作用) を示した。胎児マウス後根神経節細胞を培養して得た結果と併せ考え、発達が進むにつれて、活動電位発生に関与する Ca 流の割合が減少するが、他方 Na 流は、増加していくと共に TTX 感受性を獲得していくという発達仮説を提唱した。

本研究は、哺乳動物において、Ca スパイクを出す神経細胞の存在を見出し、神経細胞膜興奮のイオン機構とその個体発生学的発達に関し極めて重要な知見を与えた。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。