

氏 名	山 本 亮
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3171 号
学位授与の日付	平 成 20 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Dopamine induces a slow afterdepolarization in lateral amygdala neurons (ドーパミンは扁桃体ニューロンにおいて遅いスパイク後脱分極を誘起する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 金 子 武 嗣 教 授 福 山 秀 直 教 授 大 森 治 紀

論 文 内 容 の 要 旨

扁桃体の神経活動と扁桃体に投射するドーパミン作動系の活動は協調して働き、情動行動の表出を適切に調節している事が知られている。例えば扁桃体でドーパミンの作用を阻害すると、恐怖記憶形成などの情動反応が阻害される事が報告されている。また *in vitro* の実験において、ドーパミンが扁桃体の興奮性伝達を増強する事や、扁桃体内の抑制性神経の活動を抑制することが報告されている。しかし、ドーパミンが扁桃体神経そのものの特徴をどのように調節するかについては、ほとんど知られていなかった。今回、ラットの脳スライスを用いて、外側扁桃体神経細胞からパッチクランプ記録を行い、ドーパミンが外側扁桃体神経細胞の興奮性をどのように調節しているかを調べた。外液に $50 \mu\text{M}$ のドーパミンを加えると、 $500\text{ms} \cdot 200\text{pA}$ の通電に対して、一連の発火を示した後、神経細胞は 5 秒間程度持続する遅い後脱分極 (dopamine-induced slow afterdepolarization: DA-induced sADP) を示した。この DA-induced sADP はドーパミン濃度依存的であった。次にドーパミンがどのようにしてこの現象を惹き起こすかを、様々なモノアミン受容体アゴニスト・アンタゴニストを用いて調べた。結果、D1 受容体のアゴニスト SKF38393・SKF81297 はこの sADP を惹き起こしたが、その大きさはドーパミンによるものよりも小さかった。D1 受容体のアンタゴニスト SKF83566 在下では、この sADP は小さくなった。D2 受容体のアゴニスト Quinpirole、アンタゴニスト Sulpiride は共にこの sADP に影響を与えなかった。さて、ここで、ノルアドレナリン $\alpha 1$ 受容体のアンタゴニスト Prazosin とセロトニン 2A 受容体のアンタゴニスト Ketanserin の影響を調べると、双方とも DA-induced sADP を抑制した。これらのことから、ドーパミン受容体だけでなく、ノルアドレナリン受容体・セロトニン受容体にもドーパミンが作用して、この sADP をひきこしていると考えられる。次にこの sADP の発生機序について調べた。テトロドトキシンによるナトリウムチャネル阻害は、この sADP に影響を与えなかった。一方、カドミウムによるカルシウムチャネル阻害や BAPTA による細胞内カルシウムキレートによって、この sADP は消失した。また、ボルテジクランプ実験で、この sADP 電流が生じている間の細胞膜コンダクタンスの変化を調べたところ、電流が増大すると共に、膜コンダクタンスは減少していた。この事は、なんらかのチャネルが閉じる事で DA-induced sADP が生じている事を示唆している。さらに細胞外カリウム濃度に応じて逆転電位が変化し、セシウム内液によるカリウムチャネル阻害で消失したことから、カリウム電流の減少によってこの sADP が生じる事が示唆された。これらの事から、この DA-induced sADP はカルシウム流入を契機とした、カリウム電流の減少によって生じると考えられる。この DA-induced sADP は入力を受けた神経細胞の興奮性を活動依存的に上昇させ、情動行動時の扁桃体情報処理を正フィードバック的に調節していると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

扁桃体へのドーパミン入力的情動の適切な発現に必要である事は知られているが、ドーパミンがどのように扁桃体神経興奮性を調節しているかについては不明な部分が多い。申請者は、扁桃体でのドーパミンの役割を明らかにするために、ラット脳スライスからパッチクランプ法を用いて、扁桃体神経興奮性をドーパミンがどのように調節するかを調べた。その結果、

ドーパミンはドーパミン受容体のみではなく、ノルアドレナリン・セロトニン受容体も介して **slow after-depolarization (sADP)** を誘起することを明らかにした。この **sADP** はカルシウムチャネルの阻害や細胞内カルシウムのキレートによって消失した。また、**sADP** 電流が流れている間、膜コンダクタンスは減少しており、細胞外のカリウム濃度の変化に応じて逆転電位が変化した。これらのことから、この **sADP** はカルシウム流入を契機とした、カリウム電流の減少によって生じることが明らかにされた。**sADP** は入力を受けた神経細胞の興奮性を活動依存的に上昇させ、情動行動時の扁桃体情報処理をポジティブフィードバック的に調節していると考えられる。以上の研究は、扁桃体においてドーパミンが **sADP** を惹き起こし、モノアミン作動系と協調して扁桃体神経活動を調節していることを初めて示したものであり、情動の適切な発現に関わる扁桃体興奮性調節機序の解明に貢献するものである。したがって本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 19 年 12 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。