

氏 名	吉 田 一 秀 よし た かず ひで
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 535 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 7 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 内 科 系 専 攻
学位論文題目	脳ニコチン作動性コリン受容体に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 藤 原 元 始 教 授 佐々木和夫 教 授 井 村 裕 夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔研究目的〕 アセチルコリン、コリンアセチレース、アセチルコリンエステラーゼが中枢神経系に広く存在することから、中枢性コリン作動性神経路の研究が必要となってきたが、脳内コリン作動性ニコチン受容体の研究はまだ殆んどなされていない。第1編において、 ^3H 標識ニコチンを用いて、ニコチン受容体の細胞内分布及び脳内分布を調べた。第2編において、 ^3H 標識ノルアドレナリンを用いて、視床下部におけるニコチン受容体の機能的役割を調べた。

〔研究方法〕 細胞内分画採取法は Gray and Whittaker の方法に従い、雄ラット脳ホモジェネートより採取したシナプトソーム分画を用いた。結合測定法は、50 mM トリスバッファーを用い、上記シナプトソーム再浮遊液を分割し、 ^3H 標識ニコチンと非標識薬剤を加え、25 度で保温後、濾紙で非結合ニコチンを分離除去し、液体シンチレーターで結合ニコチン量を測定した。脳内分布は新鮮脳分割法によりシナプトソームを採取して比較した。遊離測定法は ^3H 標識ノルアドレナリンを視床下部より採取したシナプトソームへ取り込ませた後、50 mM トリスバッファーに再浮遊させ、分割後、ニコチン或は他の薬剤を加え、37度で保温後濾紙で遊離ノルアドレナリンを分離除去し、液体シンチレーターで残留 ^3H 標識ノルアドレナリン量を測定した。ノルアドレナリン代謝物測定法は、Colburn and Kopin の方法に従った。

〔研究結果〕 ^3H 標識ニコチンの結合は、細胞内分画ではシナプトソーム分画へ殆んど局限された。この結合は親和定数 $1.97 \times 10^9 \text{M}^{-1}$ 、最大結合能 $7.30 \times 10^{-8} \text{M/g}$ 蛋白量であった。この結合は $4 \times 10^{-7} \text{M}$ ユーツボクラリンと 10^{-6}M カルバコール及び $8 \times 10^{-7} \text{M}$ ノルニコチンで50%抑制されたが、アトロピン及びニコチンでは殆んど影響されなかった。ニコチンの特異的結合の脳内分布をみると、視床下部、海馬、視床に非常に高い特異的結合を認めた。

視床下部シナプトソームへ取り込ませた ^3H 標識ノルアドレナリンの遊離は、 10^{-6}M ニコチン、 10^{-6}M カルバコールで誘発され、非誘発性遊離とは有意差を認めた。アレコリン、アトロピンは影響を認めなかった。メカミラミンは 10^{-4}M でニコチン及びカルバコール誘発性ノルアドレナリン遊離を抑制したが、レセルピン及びチラミンによるノルアドレナリン遊離には影響しなかった。

ニコチン及びカルバコールでは、ノルアドレナリンの脱アミノ産物及びメチル化カテコール代謝物の遊離には有意差を認めなかった。

〔結論〕

- ① 脳ニコチン作動性コリン受容体がシナプス領域に存在する事が示唆された。
- ② ^3H 標識ニコチンがニコチン性コリン受容体の結合の研究には有用であることが示唆された。
- ③ 中枢神経系において、視床下部、海馬、視床で、ニコチン作動性神経系が重要な役割を演じていることが示唆された。
- ④ 脳ニコチン受容体はシナプス領域中では前シナプス領域に存在することが示唆された。
- ⑤ 脳ニコチン受容体の作用には視床下部領域でのノルアドレナリン遊離作用があることが示唆された。
- ⑥ ニコチン誘発性ノルアドレナリン遊離機構はレセルピン、チラミンによるノルアドレナリン遊離機構とは異なる事が示唆された。

論文審査の結果の要旨

アセチルコリン (ACh) は脳内に広く分布し、神経機能に重要な役割を演じていると考えられているが詳細はなお明らかでない。そこで本研究では ^3H 標識ニコチンを用いて、脳ニコチン受容体の細胞内分布及び脳内分布を調べ、脳ニコチン作動性コリン受容体がシナプス領域に存在する事を示し、更に中枢神経系では、視床下部、海馬、視床でニコチン作動性神経系が重要な役割を演じている可能性がある事を示した。又、 ^3H 標識ノルアドレナリン (NA) を用いて、視床下部におけるニコチン受容体の機能的役割を調べ、脳ニコチン受容体の作用には、視床下部領域での NA 遊離作用があることを示し、脳ニコチン受容体はシナプス領域中では前シナプス領域に存在する可能性を示した。また同時に、ニコチン誘発性 NA 遊離機構はレセルピン、チラミンによる NA 遊離機構とは異なることを示した。

以上本研究は、脳内にニコチン性 ACh 受容体が存在し、ニコチンはこの受容体を介し、NA を放出させて作用することを初めて明らかにしたもので、神経学あるいは神経内分泌学の研究に寄与する所が大きい。

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。