

論 文 内 容 要 旨

題 目 Action of GABA_B receptor on local network oscillation in somatosensory cortex of oral part: focusing on NMDA receptor

(大脳皮質体性感覚野の口腔領域における局所回路オシレーションに対する GABA_B 受容体の作用 : NMDA 受容体に焦点を当てて)

著 者 Hiroyuki Kanayama, Takashi Tominaga, Yoko Tominaga, Nobuo Kato, Hiroshi Yoshimura

内容要旨

【目的】大脳皮質においては神経細胞がネットワークを形成し、オシレーション（膜電位振動）という手法を用いて情報処理を行っていると考えられている。周期的な同期した膜電位振動発生には興奮性ニューロンに加えて抑制性ニューロンの働きが重要な役割を演じている。特にGABA_A受容体はCl⁻チャンネルを介して膜電位振動発生に寄与している。一方、代謝型受容体であるGABA_B受容体は細胞内情報伝達系を介する修飾作用を有するが、オシレーションに対しても修飾作用があるのかについては不明である。そこで、口腔領域からの様々な情報が入力する大脳皮質口腔体性感覚野に注目して、この領域で発生するオシレーションにGABA_B受容体が作用するのか、その場合どのような作用機序によるのかを明らかにすることを目的とした。

【材料および方法】ラットの脳から大脳皮質口腔体性感覚野を含むスライスを作製し、顕微鏡のステージに設置されたChamber内で人工脳脊髄液を還流し、スライスを浸した。スライス内に設置した刺激電極から電気刺激を行い、膜電位感受性色素を用いた光学的計測と細胞外フィールド電位計測により刺激応答を観察した。細胞外液へのカフェイン投与と低頻度刺激を組み合わせると我々が見出したプロトコルに従ってオシレーションを誘発させ、この現象を研究対象とした。必要に応じて、GABA_B受容体作動薬であるバクロフェン、NMDA受容体阻害薬であるD-AP5、non-NMDA受容体阻害薬であるCNQXを細胞外液に投与した。

【結果】まず光学的計測によりスライス上で刺激誘発信号の時間空間的振る舞いを観察した。これにより上記プロトコルに従って引き起こされたオシレーションの振動源（オシレータ）が口腔体性感覚野のII/III層に位置していることを確認した。オシレーション誘発後、D-AP5を投与すると初期応答波を残して後期振動波フェーズは消失し、さらにCNQXを加えると初期応答波も消失した。一方、オシレーション誘発後、バクロフェンを投与すると初期応答波を残して後期振動波フェーズは消失し、さらにCNQXを加えると初期応答波も消失した。フィールド電位計測法でも振動源においてオシレーションが誘発されることを確認した。次に、投与するバクロフェンの濃度を高濃度から低濃度の間で変化させたところ

ろ、濃度依存的に後期振動波フェーズが抑制された。この振動波抑制のバクロフェン濃度依存性は著明であったが、初期応答波についても、濃度依存的に抑制傾向にあった。しかし、後期振動波フェーズの場合に比べて、弱い濃度依存性であった。

【考察】口腔体性感覚野で誘発されたオシレーションの後期振動波フェーズがD-AP5により抑制されたことから、後期振動波フェーズはNMDA受容体の活動に依存し、初期波がCNQXにより消失したことから初期波はnon-NMDA受容体の活動に依存していることがわかる。この後期振動波フェーズがバクロフェンにより抑制されたことから、GABA_B受容体の活動がNMDA受容体の活動を抑制していることがわかる。一方、初期波についてもバクロフェンにより弱く抑制されたことから、GABA_B受容体の活動がnon-NMDA受容体の活動も部分的に抑制していることがわかる。先行研究によりGABA_B受容体はシナプス前終末およびシナプス後膜に発現していることがわかっている。さらにシナプス後膜のGABA_B受容体が活動すると、細胞内cAMP経路の抑制を介してNMDA受容体の活動を抑えることがわかってきた。以上のことから、GABA_B受容体活動のnon-NMDA受容体依存成分に対する弱い作用はシナプス前終末からの神経伝達物質放出の抑制を、GABA_B受容体活動のNMDA受容体依存成分に対する著明な抑制作用はシナプス後膜において細胞内情報伝達系を介してネットワークオシレーションを抑制していることを示している。口腔内は多種の感覚情報を感知する領域で、これらの情報が集まる口腔体性感覚野においてはGABA_B受容体の活動の程度に応じてNMDA受容体へ作用することでオシレーション活動を制御していると考えられる。