

学位論文内容要旨

論文題目

Effects of nicotine exposure on synaptic functions of hippocampal circuits
[ニコチンの海馬神経回路のシナプス機能に対する効果]

指導(紹介)教授: 加藤 宏司

申請者氏名: 中内さくら

【目的】学習と記憶に関係のある海馬 CA1 領域の錐体細胞は、主に Schaffer collateral path (SC path) と temporoammonic path (TA path) の2つの経路から興奮性シナプス入力を受ける。Long-term potentiation (LTP: 長期増強) はシナプス可塑性の一つであり、学習と記憶の細胞レベルの機序として知られている。SC path においては、ニコチンによる LTP の誘導およびシナプス伝達に対する修飾効果が証明されているが、TA path におけるニコチンの効果はまだ調べられていない。本研究では、TA path における LTP 誘導およびシナプス伝達に対するニコチンの修飾効果を SC path における効果と比較して検討した。さらに、ニコチンの修飾効果における $\alpha 2$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 2$ nAChR) の関与および慢性ニコチン投与によるシナプス機能に対する効果についても検討した。

【方法】 $\alpha 2$ nAChR ノックアウトマウスとその野生型マウスおよびラットより海馬スライス標本を作成し、細胞外電位記録法により興奮性シナプス後電位を記録した。ニコチンあるいは TA path においてシナプス伝達を抑制することが知られているドーパミンを灌流投与し、興奮性シナプス後電位および LTP 誘導の変化を調べた。

【結果】1) 野生型マウスでは、ニコチンにより SC path における LTP の誘導が促進した。2) このニコチンによる LTP 誘導促進効果は、 $\alpha 2$ nAChR ノックアウトマウスではみられなかった。3) 野生型マウスでは、ニコチンにより TA path における LTP の誘導が抑制された。4) このニコチンによる抑制効果は、 $\alpha 2$ nAChR ノックアウトマウスではみられなかった。5) ニコチンは TA path でのシナプス伝達を抑制したが、ニコチンを皮下注射によって慢性投与したラットの海馬においては、このニコチンによる抑制効果がみられなかった。6) ニコチンの慢性投与により、TA path におけるドーパミンによるシナプス伝達の抑制作用も減少した。

【考察】ニコチンは $\alpha 2$ nAChR の活性化によって海馬神経回路の活動パターンを変化させ、海馬神経回路特異的に LTP 誘導を促進、もしくは抑制することが明らかになった。これらのニコチンの効果は、ニコチンによる認知機能促進の細胞レベルでの機序の一つである可能性がある。また、ニコチン慢性投与がドーパミンによる TA シナプス伝達の抑制を減少させたことは統合失調症患者の高い喫煙率と関係する可能性が考えられた。

平成 19 年 2 月 6 日


山形大学大学院医学系研究科長 殿


学位論文審査結果報告書

申請者氏名 : 中内さくら

論文題目 : Effects of nicotine exposure on synaptic functions of hippocampal circuits
[ニコチンの海馬神経回路のシナプス機能に対する効果]

審査委員 : 主審査委員 大谷 浩一 

副審査委員 吉田 匡 

副審査委員 中川 義人 

審査終了日 : 平成 19 年 2 月 5 日

【 論文審査結果要旨 】

学習と記憶に深く関与する海馬 CA1 領域の錐体細胞は主に Shaffer collateral path (SC path) と temporoammonic path (TA path) から興奮性シナプス入力を受ける。Long-term potentiation (LTP) はシナプス可塑性の一つで、学習と記憶の細胞レベルの素過程である。これまでにニコチンは SC path において LTP 誘導を促進することが知られているが、TA path におけるニコチンの効果は知られていない。そこで申請者は、ニコチンが TA path における LTP 誘導に与える作用、ニコチンの LTP に与える影響と α 2nicotine acetylcholine receptor (α 2nAChR) との関係を検討した。さらに、ニコチンが TA path におけるシナプス伝達に与える効果、ニコチン慢性投与がドーパミンのシナプス伝達抑制に与える影響も検討した。

方法として、まず野生型および α 2nAChR ノックアウトマウス、ラットの海馬スライスを作成し、これらのスライスで細胞外電位記録法で興奮性シナプス後電位を記録した。次にニコチンあるいはドーパミンを灌流投与し、興奮性シナプス後電位および LTP の変化を検討した。

結果として、まずニコチンは TA path における LTP 誘導を抑制した。次にニコチンによる LTP 誘導の促進と抑制は α 2nAChR の活性化を介していた。さらに、ニコチンは TA path におけるシナプス伝達を抑制し、またニコチン慢性投与はドーパミンのシナプス伝達抑制を減少させた。

以上の結果から申請者は、ニコチンは α 2nAChR の活性化を介して海馬神経回路の活動を変化させることにより LTP 誘導を促進あるいは抑制させ、これがニコチンによる認知機能促進の細胞レベルでの機序である可能性を考えた。また、ニコチン慢性投与によるドーパミンのシナプス伝達抑制の減少は統合失調症患者の高い喫煙率と関係する可能性も考えた。

本審査委員会は、申請者が、十分な予備知識を持ったうえで、厳密に実験を行っており、得られた結果の考察、結論も妥当であると評価した。従って、本論文が学位取得に十分値すると結論した。

(1, 200字以内)