



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	5-HT release from chemoreceptor cells in the chicken thoracic aorta [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Dugar, Delgermurun
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第12396号
Issue Date	2016-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/63566
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Delgermurun_Dugar_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：デルゲルモロン ドーカラ

審査委員	主査	准教授	乙 黒 兼 一
	副査	特任教授	葉 原 芳 昭
	副査	教授	昆 泰 寛
	副査	名誉教授	伊 藤 茂 男

学位論文題名

5-HT release from chemoreceptor cells in the chicken thoracic aorta
(ニワトリ胸部大動脈の化学受容器細胞からの 5-HT 放出機構に関する研究)

ニワトリの胸部大動脈には 5-HT（セロトニン）を含有する類上皮細胞が帯状に集積した箇所がある。これまでの研究から、これらの細胞がニコチン性アセチルコリン受容体や電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを発現していることや、低酸素刺激に応答して 5-HT を放出する化学受容器細胞であることが示されている。ニワトリ大動脈 5-HT 含有細胞は哺乳類の 5-HT 含有ニューロンと同様の 5-HT 輸送機構を有していることが予想され、またその形態的・機能的特徴から頸動脈小体の化学受容器細胞と同様の機能を果たしていると考えられる。本研究では、ニワトリ胸部大動脈の 5-HT 含有化学受容器細胞の機能解明のため、大動脈標本から溶液中に放出される 5-HT 量に対する 5-HT 輸送体 (SERT) 阻害薬やアンフェタミン誘導体及び硫化水素 (H_2S) の効果を検討した。

第 1 章では、ニワトリ胸部大動脈 5-HT 含有化学受容器細胞の 5-HT 輸送機構を明らかにするために、SERT 阻害薬と、小胞モノアミントランスポーター (VMAT) 及びモノアミン酸化酵素 (MAO) を阻害するアンフェタミン誘導体の効果を検討した。SERT 阻害薬のクロミプラミン、フルボキサミン、フルオキセチンとアンフェタミン誘導体のパラクロロアンフェタミン、メタンフェタミンは濃度依存性に 5-HT 放出量を増加させた。SERT 阻害薬とアンフェタミン誘導体の 5-HT 放出反応は、細胞外 Ca^{2+} 除去や電位依存性 Ca^{2+} チャンネル阻害薬の影響を受けなかった。また SERT 阻害薬の 5-HT 放出は細胞外 NaCl 除去で消失したが、アンフェタミン誘導体の放出反応は影響を受けなかった。以上の結果から、SERT 阻害薬とアンフェタミン誘導体は、 Ca^{2+} 非依存性に 5-HT 放出量を増加させることが明らかとなった。アンフェタミン誘導体は、VMAT と MAO の阻害によって細胞質内の 5-HT 濃度を増加させることで、細胞膜を介した 5-HT 輸送機構を逆転させ、5-HT 流出を促進していることが示唆された。一方、SERT 阻害薬は NaCl 依存性の SERT を阻

害することによって 5-HT 再取込を抑制し、結果的に細胞外 5-HT 量を増加させていると考えられた。これらの薬物の効果は、哺乳類の 5-HT 含有ニューロンでの報告と類似しており、ニワトリ胸部大動脈の化学受容器細胞がニューロンと同様の 5-HT 輸送機構を有していることが示された。

次いで第 2 章では、頸動脈小体で酸素感受に関与していることが報告された H_2S のニワトリ胸部大動脈 5-HT 含有化学受容器細胞への効果を検討するために、 H_2S ドナーの NaHS を用いて 5-HT 放出反応に対する影響を検討した。 H_2S は濃度依存性に 5-HT 放出量を増加させた。この放出反応は細胞外 Ca^{2+} 除去と L 及び N 型電位依存性 Ca^{2+} チャネル阻害薬で減弱した。また、 H_2S 惹起 5-HT 放出反応は非選択的 transient receptor potential (TRP) 阻害薬と選択的 TRPA1 阻害薬で抑制されたが、TRPV1 阻害薬の影響を受けなかった。また TRPA1 作動薬は H_2S の作用を模倣した。さらに、 H_2S の酸化物で強い TRPA1 活性化能を示すことが知られているポリサルファイドも H_2S 放出を惹起し、この反応は TRPA1 阻害薬で抑制された。免疫組織染色により TRPA1 は、5-HT 含有化学受容器細胞と同様にニワトリ胸部大動脈壁に帯状に発現しており、さらに TRPA1 の発現は 5-HT 陽性細胞に局限していることが示された。これらの結果から、 H_2S がニワトリ胸部大動脈の化学受容器細胞に発現する TRPA1 を活性化することで 5-HT 放出を引き起こすこと、この反応に電位依存性 Ca^{2+} チャネルが重要な役割を果たしていることが明らかとなった。TRPA1 の活性化で生じる脱分極が電位依存性 Ca^{2+} チャネルを活性化し、流入した Ca^{2+} が 5-HT の開口放出を引き起こしていると考えられた。

本研究結果は、ニワトリ胸部大動脈に存在する 5-HT 含有化学受容器細胞が、哺乳類の 5-HT 含有ニューロンと同様の 5-HT 輸送機構を備え、さらに頸動脈小体の化学受容器細胞と類似した H_2S に対する反応性を有していることを明らかにした。また、化学受容器細胞の酸素感受性機構や 5-HT 含有ニューロンの 5-HT 放出機構を検討するうえで、ニワトリ胸部大動脈標本を用いた 5-HT 放出解析は、簡便で有益なアプローチ法を提供すると期待される。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者デルゲルモロン ドーカラ氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。