



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Intracellular signaling for the effects of neuropeptides on the excitability of type II neurons in the bed nucleus of the stria terminalis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	兼子, 朋之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第14665号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83530
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoyuki_Kaneko_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(生命科学) 氏 名 兼 子 朋 之

審査担当者	主査	教 授	南	雅	文
	副査	教 授	中 川	真	一
	副査	准教授	天 野	大	樹
	副査	講 師	米 田		宏

学 位 論 文 題 名

Intracellular signaling for the effects of neuropeptides on the excitability of type II neurons in the bed nucleus of the stria terminalis

(分界条床核II型神経細胞の興奮性に対する神経ペプチドの効果と細胞内情報伝達)

博士學位論文審査等の結果について(報告)

種々のストレス因子により惹起される不安、嫌悪、抑うつ、恐怖などの負情動は、生体への警告系として不可欠な機能を果たしている。一方で、それらのストレス因子への長期にわたる曝露は、精神疾患発症などの有害な結果を招く可能性があり、負情動が惹起されるメカニズムを解明し、精神疾患の予防・治療法の開発につなげることは喫緊の課題となっている。

本論文は、このような現況において、不安、嫌悪、抑うつ、恐怖などの負情動の生成に重要な役割を果たしている分界条床核 (bed nucleus of the stria terminalis; BNST) の、特に、背外側領域 (dorsolateral BNST; dlBNST) に存在するII型神経細胞に着目し、電気生理学的手法を用いて、II型神経細胞の活動に及ぼす神経ペプチドの効果と関与する細胞内情報伝達を明らかにすることを目的としたものである。

コルチコトロピン放出因子 (corticotropin releasing factor; CRF) は、dlBNST 内II型神経細胞を脱分極させた。脱分極作用にコンダクタンス減少が関与する細胞群とコンダクタンス増加が関与する細胞群が観察された。CRF による dlBNST 内II型神経細胞の脱分極作用に関与する細胞内情報伝達を検討した。プロテインキナーゼ A (PKA) 阻害薬である KT5720 あるいは Rp-cAMPS を記録電極内溶液に加えたところ、CRF による脱分極作用は抑制された。アデニル酸シクラーゼ (AC) 活性化薬である forskolin の処置によりII型神経細胞の脱分極が観察された。Forskolin を処置し脱分極が生じたII型神経細胞に CRF を処置した場合には、CRF による追加的な脱分極作用は認められなかった。CRF の脱分極作用にフォスホオリパーゼ C(PLC)活性化が関与しているかを調べるために、PLC 阻害薬 U73122 を記録電極内溶液に加えたが、U73122 は CRF の脱分極作用に影響を与えなかった。

次に、dlBNST 内II型神経細胞に対するニューロテンシン(neurotensin; NTS) の作用と、それに関与する細胞内情報伝達を検討した。NTS 処置によりII型神経細胞の脱分極が観察された。脱分極作用にはチャネルコンダクタンス減少が関与していることが認められた。NTS の脱分極作用に PLC 活性化が関与しているかを調べるために、PLC 阻害薬 U73122 を記録電極内溶液に加えた。U73122 存在下では、NTS による脱分極作用は抑制された。NTS の脱分極作用にプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化が関与しているかを調べるために、PKC 阻害薬 calphostin C を記録電極内溶液に加えた。calphostin C は、NTS の脱分極作用に影響を与えなかった。NTS の作用におけるカルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII (CaMKII) の関与を調べるために、CaMKII 阻害薬 KN93 を記録電極内溶液に加えた。KN93 の存在下においても、NTS はII型神経細胞を脱分極させた。しかしながら、NTS 単独投与の場合とは異なり KN93 存在下では、脱分極作用にコンダクタンス減少が関与する細胞群とコンダクタンス増加が関与する細胞群が観察された。NTS の

作用に PKA 活性化が関与しているかどうかを調べるために、PKA 阻害薬 Rp-cAMPS を記録電極内溶液に加えた。Rp-cAMPS の存在下では、NTS は II 型神経細胞に過分極作用を示した。NTS の作用が、PKA 活性化による脱分極作用と CaMKII 活性化による過分極作用の組み合わせにより引き起こされている可能性を検討するために、PKA 阻害薬 Rp-cAMPS と CaMKII 阻害薬 KN93 を同時に記録電極内溶液に加えたところ、脱分極作用と過分極作用のいずれも観察されなかった。

これを要するに、著者は、不安、嫌悪、抑うつ、恐怖などの負情動生成に関与すると考えられる dIBNST 内 II 型神経細胞に対して、(1) CRF が AC-cAMP-PKA 経路を活性化させることで脱分極作用を示し、(2) NTS は PLC-CaMKII 経路活性化により過分極を、PLC-AC-cAMP-PKA 経路活性化により脱分極を引き起こし、正味の効果として脱分極作用を示すという新知見を得たものであり、不安、嫌悪、抑うつ、恐怖などの負情動生成の神経機構の理解や、不安障害やうつ病などの精神疾患の病態メカニズム解明に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。