

学位論文審査の結果の要旨

氏名	泉澤 有
審査委員	主査(自署) 北村 直樹 副査(自署) 樋口 雅司 副査(自署) 椎名 貴彦
題目	Dynamics of The Cytosolic Ca^{2+} Concentration in Acutely Dissociated Subfornical Organ Neurons of Rats: Mechanisms of Angiotensin II-induced Activation and GABA-mediated Inhibition (ラット急性単離脳弓下器官ニューロンにおける細胞内 Ca^{2+} 動態: それに対する Angiotensin II と GABA の作用機序)
審査結果の要旨(2,000字以内)	
<p>本論文は3章で構成されており、第1章から第3章を通して、脳弓下器官ニューロンの細胞生理学的機能の解析を行っている。</p> <p>第1章ではラットの脳弓下器官から急性単離したニューロンを用い Ca^{2+} imaging法で脳弓下器官神経単独での基本的な細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) 動態について検討している。半数以上の脳弓下器官ニューロンが繰り返して起こる $[Ca^{2+}]_i$ の増減 (Ca^{2+} オシレーション) を自発的に示し、残りではほぼ一定の $[Ca^{2+}]_i$ が維持されていた。低濃度(1~100 pM)のアンジオテンシンII (AII)を適用すると、前者の細胞では Ca^{2+} オシレーションの頻度と振幅が増加し、後者の細胞では Ca^{2+} オシレーションが誘発された。自発性と誘発性の Ca^{2+} オシレーション両方が細胞外 Ca^{2+} 除去、細胞外 Na^+ 置換により阻害された。また、非特異的電位依存性 Ca^{2+} チャネルブロッカーとL型 Ca^{2+} チャネルブロッカー、電位依存性 Na^+ チャネルブロッカーにより自発性と誘発性の Ca^{2+} オシレーションは有意に抑制された。これらのことから、脳弓下器官の Ca^{2+} オシレーションの基盤となる細胞外からの Ca^{2+} 流入の少なくとも一部はL型 Ca^{2+} チャネルを介して起こることが示唆されている。</p> <p>第2章でもラットの脳弓下器官から急性単離したニューロンを用い Ca^{2+} imaging法で $[Ca^{2+}]_i$ 動態について検討している。1nM以上という高濃度のAIIを適用すると1時間以上続く持続性の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が起こった。この上昇はAT1アンタゴニストによって阻害された。持続相は細胞外 Ca^{2+} 除去によって抑制されたが、Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出を抑制しても影響を受けなかった。さらに、L型とP/Q型の電位依存性 Ca^{2+} チャネルブロッカーとカルモジュリンキナーゼ、プロテインキナーゼCの抑制薬によってそれぞれ有意に抑制された。これらのことから、AIIによる持続性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇には、細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出ではなく、電位依存性 Na^+ チャネルと非選択性陽イオンチャネルの活性化を介した細胞外からの Ca^{2+} 流入が関わっていると示唆されている。また、一旦AT1受容体を介して持続性 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が起こると、AT1受容体の活性化は不要となり、この持続性の現象にはカルモジュリンキナーゼとプロテインキナーゼCによる蛋白質酸化が関わっていることが示唆されている。</p>	