



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Actions of excitatory amino acid antagonists on synaptic inputs to the rat medial vestibular nucleus : an electrophysiological study in vitro  |
| Author(s)    | 土井, 勝美   |
| Citation     | 大阪大学, 1990, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37197">https://hdl.handle.net/11094/37197</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【 1 】

|         |  |          |          |   |
|---------|--|----------|----------|---|
| 氏名・(本籍) | ど  | い        | かつ       | み |
| 学位の種類   | 土  | 井        | 勝        | 美 |
| 学位記番号   | 第  | 9 2 4 3  | 号        |   |
| 学位授与の日付 | 平成 2 年 5 月 31 日  |          |          |   |
|         | 医学研究科外科系専攻   |          |          |   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 1 項該当   |          |          |   |
| 学位論文題目  | Actions of excitatory amino acid antagonists on synaptic inputs to the rat medial vestibular nucleus : an electrophysiological study in vitro<br>(ラット前庭神経内側核へのシナプス入力に対する興奮性アミノ酸拮抗薬の作用) |          |          |   |
| 論文審査委員  | (主査)   | 教授 松永 亨  |          |   |
|         | (副査)   | 教授 津本 忠治 | 教授 三木 直正 |   |

論文内容の要旨

〔目的〕

前庭神経内側核ニューロンは、type I 及び type II ニューロンに分類される。Type I ニューロンは主として同側前庭神経より興奮性入力を受け、前庭動眼反射の中継ニューロンとして機能する。一方、type II ニューロンは反対側の前庭神経核ニューロンから交連線維を介して興奮性入力を受け、同側の type I ニューロンに対して抑制的に働く介在ニューロンであり、一側の前庭破壊後に観察される前庭代償に於ける役割に興味が持たれている。前庭神経内側核ニューロンへのこれら 2 種類の興奮性シナプス伝達に、どのような神経伝達物質及びその受容体が関与するかは明らかでないが、形態学・生化学的研究から、同側前庭神経よりの入力については、興奮性アミノ酸の関与が示唆されている。

興奮性アミノ酸受容体は作動薬に対する親和性の違いから少なくとも 3 種類に分類されている。即ち、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体、quisqualate (QA) 型受容体及び kainate (KA) 型受容体である。このうち、NMDA 型受容体はシナプスの可塑性に関与しているが、QA/KA (non-NMDA) 型受容体は通常の迅速な情報伝達に関与すると考えられている。本研究では、前庭神経内側核ニューロンへの上記 2 種類の入力が興奮性アミノ酸受容体を介するかどうか、介するとすればどの入力にどの型の受容体が関与するのかを、脳幹切片標本を用いて電気生理学的に検討した。

〔方法及び成績〕

ラット脳幹より作製した、前庭神経内側核及び第 VIII 脳神経起始部を含む厚さ 400-500 μm の切片標本を人工脳脊髄液で灌流し、同側前庭神経及び交連線維電気刺激に対する前庭神経内側核ニューロンの順

行性反応を細胞外記録した。順行性反応はシナプス遅延時間を算定する事により、単シナプス性及び多シナプス性反応に分類された。興奮性アミノ酸受容体の拮抗薬として、NMDA型とnon-NMDA型受容体の何れにも作用するkynurenic acid(KYNA)、NMDA型受容体のみ選択的に作用する2-amino-5-phosphonovaleric acid(APV)及びnon-NMDA型受容体のみ選択的に作用する6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione(CNQX)を使用し、灌流液を介して投与した際の順行性反応の変化を観察した。計121個のニューロンに於いてこれら拮抗薬の作用を調べたところ、APVは交連線維刺激に対する単シナプス性反応を82%のニューロンで抑制したが、同側前庭神経刺激に対する単シナプス性反応は9%でしか抑制しなかった。一方、KYNAは前者の反応を83%のニューロンで、後者の反応を92%で抑制した。CNQXは両反応共に全てのニューロンで抑制した。多シナプス性反応へのAPV、KYNA及びCNQXの効果は、単シナプス性反応への効果と同様であった。

#### 〔総括〕

- 1) 前庭神経内側核ニューロンへの主要な興奮性入力である同側前庭神経入力及び交連性入力の何れも興奮性アミノ酸受容体を介する。
- 2) 同側前庭神経からの興奮性入力には主にnon-NMDA型受容体が関与する。
- 3) 反対側前庭神経核ニューロンからの交連線維を介した興奮性入力にはnon-NMDA型受容体と共にNMDA型受容体が関与する。
- 4) 海馬や大脳新皮質に於いてNMDA型受容体のシナプス可塑性への関与が指摘されている事及び前庭代償のメカニズムとして交連性シナプスの伝達効率変化が推察されている事から、前庭神経内側核のNMDA型受容体は前庭代償に於いて重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では、ラット脳幹切片標本を用いた電気生理学的解析系を確立し、前庭神経内側核へのシナプス伝達に興奮性アミノ酸受容体が関与する事を証明した。特に、対側前庭神経核に由来する交連線維からのシナプス伝達にN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)型受容体が関与している事を初めて明らかにした。

中枢神経系でのシナプス可塑性にNMDA型受容体の関与が指摘されている事及び一側前庭破壊後に観察される前庭代償では交連性シナプスの伝達効率変化が推定されている事を考えると、本研究は前庭代償のメカニズム解明へ大きく貢献する重要な新知見を示しており、学位授与に値すると判定される。