The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	視覚伝導路におけるβ－アドレナリン受容体結合の調節とその生理的意義に関する研究
Author(s)	六車, 恵子
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3144268
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 3 】

氏　　名	六車恵子（むぐるまけいこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　14036　号
学位授与年月日	平成10年4月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	**視覚伝導路における β-アドレナリン受容体結合の調節とその生理的意義に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教授　馬場　明道 （副査） 教授　真弓　忠範　　教授　前田　正知　　教授　山元　弘

論文内容の要旨

外界からの視覚情報は網膜で受容され，視床の外側膝状体を経て，大脳皮質一次視覚野に入力する。視覚野の多くの神経細胞には両眼からの入力が収束しており，左右いずれの眼に光刺激を与えても興奮性に反応する。生後発達初期の感受性期と呼ばれる一定時期の視覚環境は，視覚情報処理を担う神経回路網の形成にとって非常に重要な役割を果たしていることがよく知られており，例えば，仔ネコの片側眼瞼を短期間遮蔽して視覚入力を遮断すると，視覚野から両眼性細胞が消失する。この変化は眼優位可塑性と呼ばれ，視覚性刺激遮断によって生じる弱視の動物モデルとして非常に有用であると考えられている。これまでにこの疾患動物モデルを用いた薬理学的・電気生理学的研究によって，眼優位可塑性の発現調節には(1)中枢視覚系の神経活動が適切に維持されていること，(2)神経化学的な修飾系が適切に機能していることが必要であることが示されてきた。後者の系のなかでその特異性について最も詳細に検証されているのは，ノルアドレナリン-β-アドレナリン受容体（NA-β-AR）系である。ネコ大脳皮質視覚野において内在性NA含量は生後発達に伴って直線的に増加するのに対し，β-AR総数は感受性期に対応して一過性のピークを示すことが明らかにされている。このことから，眼優位可塑性の調節にはNA含量そのものではなく，むしろβ-ARの活性化の程度が大きく寄与している可能性が示唆される。しかしながら，β-AR結合活性が片眼遮蔽に伴うシナプス結合様式の変化によってどのように修飾を受けるかについてはこれまで調べられていなかった。

本研究では，片眼遮蔽をはじめとした視覚系神経活動の変化に伴って，β-AR結合活性が如何なる修飾を受けるかについて，視覚情報の神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体結合様式の変化と併せて検討を行った。さらに中枢性視覚障害であると考えられている弱視の薬物療法の可能性を探ることを目的として，NAならびにグルタミン酸をはじめとした脳内神経伝達物質を賦活すると考えられている，芳香族アミノ酸水酸化酵素の補酵素6R-エリスロ-テトラヒドロビオプテリン（R-THBP）の末梢投与が眼優位可塑性に及ぼす影響について，生化学的ならびに電気生理学的方法による検討も併せて試みた。

まずはじめに，仔ネコの片眼遮蔽による脳内β-AR結合活性の変化について，ネコ大脳皮質一次視覚野のP2分画および *in vitro* オートラジオグラフィーによって検討した。生後4週目から6ケ月間にわたる長期片眼遮蔽は，両側の

視覚野におけるβ-AR結合活性を有意に低下させることが明らかとなり，Scatchard plot解析によりこの低下が結合親和性の低下ではなく，結合部位数の減少を反映したものであることが明らかとなった。また同条件下でNA受容体の別のサブタイプであるα2-AR結合活性には変化が認められなかった。

次に，遮蔽期間の長さおよび遮蔽開始時期とβ-AR結合活性の変化について，また，視覚野以外の視覚系構造における変化についてもより詳細に調べるために，ラットを用いて*in vitro*オートラジオグラフィーによる検討を行った。その結果，片眼遮蔽は上丘のβ-AR結合活性に有意な減少を引き起こしたが，この変化は生後発達初期の感受性期内に行われた場合にのみ認められ，可塑性が著しく低下している成ラット，あるいは，網膜由来の神経回路網の再構築を促す出生直後の片眼遮蔽では誘導されないことが明らかとなった。また遮蔽期間が長期にわたる場合，上丘では抗dopamine-β-hydroxylase抗体免疫陽性線維が，β-AR結合活性の動態に対して補償的に変化した。このような上丘のNA系の変化が，同側大脳皮質視覚野の除去によっては誘導されなかった。以上の結果より，上丘のNA-β-AR系の調節に対しては，生後ある一定時期の網膜由来の入力が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

ネコおよびラットを用いた検討結果より，網膜由来の視覚入力の遮断がβ-AR結合活性に著しい変化を誘導することが明らかとなったので，β-AR結合の活性化による弱視の薬物療法の可能性を検討した。NAをはじめ脳内モノアミン系を賦活すると考えられているR-THBPの末梢投与を行ったところ，成ネコ第一次視覚野の個々のニューロンの眼優位性に対して可塑的な変化を惹起することが電気生理学的検討より明らかとなった。またR-THBPはβ-ARおよびNMDA, non-NMDA型グルタミン酸受容体結合に対しては変化を及ぼさなかったが，5-HT_{1A}および5-HT_2セロトニン受容体結合活性に多様な変化が認められた。さらに視覚野においては抗セロトニン抗体免疫陽性線維がR-THBPによって増加することも明らかとなった。従って，R-THBPの眼優位可塑性に対する効果は一部セロトニン系を介している可能性が考えられ，弱視の薬物療法を考える上でもNA-β-AR系と共にセロトニン系の果たす役割を検討することが重要であると思われた。

論文審査の結果の要旨

大脳皮質一次視覚野の神経細胞は網膜からの視覚情報により可塑的にその反応性が調節されることが知られている。通常，これらの神経細胞は両眼性の反応を示すが，長期片目遮蔽により一眼性の反応を示すようになる眼優位可塑性は弱視のモデルと考えられる。申請者はネコ，ラットを用い，この眼優位可塑性の神経化学的側面を明らかにすることを目的とし，視覚野のアドレナリンβ受容体の変化との関連から検討した。

その結果，片眼遮蔽により特異的にβ受容体の量的変化が生じること，更にノルアドレナリン神経の投射も大きく変化することを見い出した。又，弱視の治療法の可能性としてテトラヒドロビオプテリン投与により眼優位可塑性が変化することを見い出している。

以上の研究は薬学博士の学位に適していると判定した。