

Title	Quantitative changes in mRNA expression of glutamate receptors in the rat peripheral and central vestibular systems following hypergravity
Author(s)	宇野, 吉裕
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43945">https://hdl.handle.net/11094/43945</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	宇野 吉裕
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 17220 号
学位授与年月日	平成14年5月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Quantitative changes in mRNA expression of glutamate receptors in the rat peripheral and central vestibular systems following hypergravity (過重力負荷によるラット末梢及び中枢前庭系グルタミン酸レセプター mRNA 発現の変化)
論文審査委員	(主査) 教授 久保 武 (副査) 教授 祖父江憲治 教授 遠山 正彌

### 論文内容の要旨

#### (目的)

スペースシャトルの飛行実験において、帰還後の宇宙飛行士に一過性に平衡失調が認められる事は広く知られている。この現象は平衡神経系の耳石、末梢前庭系、中枢前庭系のいずれかの部位において無重力状態に何らかの適応を起したものが、帰還時に再度不適応を超した結果生じたと考えられる。

今回、我々は異なる重力環境への適応のメカニズムを調べるために、ラットに過重力負荷を与え、耳石形態及び耳石代謝への影響、末梢及び中枢前庭神経系の神経伝達物質受容体遺伝子発現への影響を検討した。このような研究は宇宙適応症候群のみならず、めまい平衡失調後の症状抑制や適応促進のための基礎的な知識を与えるものと考えられる。

#### (方法)

実験動物には Wistar 系ラットを用い、過重力負荷装置として偏中心回転装置を使用した。ラットを無拘束でケージに入れ、このケージごと偏中心回転装置により一定速度で回転させて、ラットの背部から腹部の方向に 2 G の過重力を負荷した。

#### 実験 1 : 耳石形態及び耳石代謝への影響

異なる重力環境への適応に、耳石の形態的变化が関与するかどうかを検討するために、1 週間の過重力負荷群と無負荷コントロール群の耳石形態を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。

耳石構成蛋白質の一つであるオステオポンチン発現を耳石代謝の指標として、その mRNA 発現量の変化(2 時間、24 時間、3 日間、1 週間過重力負荷)を real-time quantitative PCR 法を用いて検討した。

#### 実験 2 : グルタミン酸レセプター mRNA 発現量の定量的測定

前庭神経節、前庭神経核(内側核、外側・下核)及び前庭小脳(小節・虫部垂、片葉)の主要な神経伝達物質であるグルタミン酸のレセプター(GluR2、NR1、小脳については LTD と関係の深い  $\delta 2$ 、mGluR1 も測定)について、その mRNA 発現量の変化(2 時間、24 時間、3 日間、1 週間過重力負荷)を real-time quantitative PCR 法を用い

て検討した。

(成績)

実験 1：耳石形態及び耳石代謝への影響

過重力負荷群、無負荷コントロール群間の球形囊及び卵形囊耳石に量的あるいは形態的に大きな差はなく、巨大耳石や変形した未熟な耳石等も認めなかった。

いずれの過重力負荷時間のラット平衡斑においてもオステオポンチン mRNA 発現量に変化は認めなかった。

実験 2：グルタミン酸レセプター mRNA 発現量の定量的測定

過重力負荷群において前庭神経節（有毛細胞と前庭一次ニューロン間レセプターを反映）GluR2 mRNA が3日目より減少し、1週間で有意に減少した。前庭神経核においては、外側・下核ではいずれのレセプター遺伝子も変化を認めなかったが、内側核の NR1 が2時間過重力負荷で一過性に増加した。前庭小脳のうちの小脳片葉ではいずれのレセプター遺伝子も変化を認めなかったが、小脳小節・虫部垂においては2時間、24時間過重力負荷で GluR2 が増加し、2時間過重力負荷で NR1 が増加した。いずれの mRNA 発現もその後減少し、一週間でコントロール群のレベルに戻った。

(総括)

今回、異なる重力環境への適応について、前庭系の末梢レベルから中枢レベルまで幅広く検討を行なった。過重力負荷により、耳石形態やオステオポンチン mRNA 発現量に変化を認めなかったことから、耳石代謝は重力変化により影響を受けないことが示唆され、異なる重力環境へ適応する際の可塑性の起こる部位として、耳石そのものが関与している可能性は低いと考えられた。

グルタミン酸レセプター mRNA の定量的測定により、前庭神経節の GluR2 mRNA が長期間の過重力負荷において減少し、前庭神経内側核の NR1、小脳小節・虫部垂の GluR2、NR1 が一過性に増加した。このことより異なる重力環境への適応過程に中枢の遺伝子レベルの変化が関与する事が示され、末梢及び中枢前庭系がその可塑性に関与している事が示唆された。また小脳でのグルタミン酸レセプターの増加は、小脳から前庭神経核への投射が抑制性の出力である事を考えると、過重力環境下での過剰な前庭入力を小脳が抑制する働きを強める事で調節し、かつ今回の変化が一過性であったことからその調節は過重力への適応過程の初期にのみ働く可能性が示唆された。長期的な過重力への適応に際しては、前庭神経節のグルタミン酸レセプター mRNA 発現量が減少していることより、有毛細胞と前庭一次ニューロン間のグルタミン酸レセプターの down regulation により、前庭神経核への過剰な入力を調節している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、異なる重力環境への適応のメカニズムを調べるために、ラットに過重力負荷を与え、耳石形態及び耳石代謝への影響、末梢及び中枢前庭神経系の神経伝達物質受容体遺伝子発現（グルタミン酸レセプター mRNA）への影響を検討した。その結果過重力負荷において耳石形態や耳石代謝の指標であるオステオポンチン mRNA 発現に変化が認められず、重力環境へ適応する際の可塑性の起こる部位として、耳石そのものが関与している可能性は低いと考えられた。前庭神経節においては、GluR2 mRNA が長期間の過重力負荷において減少し、前庭神経内側核の NR1 mRNA、小脳小節・虫部垂の GluR2、NR1 mRNA が一過性に増加した。このことより異なる重力環境への適応過程に遺伝子レベルの変化が関与する事が示され、末梢神経系や中枢神経系がその可塑性に関与している事が示唆された。また過重力への適応過程の初期には過重力環境下での過剰な前庭入力を小脳が抑制する働きを強める事で調節し、長期的な過重力への適応に際しては、前庭神経節の有毛細胞と前庭一次ニューロン間のグルタミン酸レセプターを減少させる事で、前庭神経核への過剰な入力を調節している可能性が示唆された。

これらの結果は、宇宙適応症候群のみならず、めまい平衡失調後の症状抑制や適応促進のための基礎的な知識を与えるものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。