

17 運動関連シナプス機能に対する神経栄養因子の作用

靱山 俊彦

【目的】 神経栄養因子のいくつかが共通して結合する受容体である p75 neurotrophin receptor 受容体 (以下 p75^{NTR}) は、中枢神経系において、前脳部のアセチルコリン性ニューロンに特異的に発現している。筆者は p75^{NTR} を同定のためのマーカーとして利用して、同受容体を発現するアセチルコリン性ニューロンへのシナプス伝達制御機構の解析を行ってきた。しかしながら、p75^{NTR} 活性化によって、シナプス伝達およびニューロン活動がどのように修飾されるのかに関しては不明であった。本研究課題では、最近開発された p75^{NTR} に特異的なリガンドを薬理的ツールとして利用して、同受容体活性化による線条体アセチルコリン性ニューロンへのシナプス伝達およびニューロンの発火に対する修飾作用を電気生理学的に検討した (図)。

【方法】 生後 2~4 週齢のマウスを断頭して脳を取り出し、マイクロスライサーを用いて厚さ 300 ミクロンのスライス標本を作製した。正立型顕微鏡下にスライス標本線条体内のアセチルコリン性ニューロンからパッチクランプ用増幅器を用いてホールセル記録を行った。シナプス電流および活動電位発生に対する、p75^{NTR} 特異的リガンドの作用を検討した。

【結果】 p75^{NTR} リガンドにより、アセチルコリン性ニューロンへの興奮性シナプス伝達が抑制され、一方で、抑制性シナプス伝達は増強した。そして、膜電位および活動電位発生に対しては、脱分極作用および発火増大作用を示した。運動制御機能制御、およびその病的状態として、パーキンソン病等の発症機構における神経栄養因子およびその受容体の関与が示唆され、新たな治療法開発にもつながることが期待される。

線条体アセチルコリン性ニューロンへの興奮性 (グルタミン酸性)、抑制性 (GABA 性) シナプス入力、
神経栄養因子受容体 (p75^{NTR}) を示す模式図

