

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1321 号	氏名	亀山 直光
審査担当者	主査	西 昭徳	(印)
	副主査	平木 照之	(印)
	副主査	鷹野 誠	(印)
主論文題目： The inhibition of evoked excitatory postsynaptic potentials produced by ammonium chloride in rat hippocampal CA1 neurons (ラット海馬 CA1 ニューロンにおける塩化アンモニウムによる興奮性シナプス後電位の抑制)			

審査結果の要旨 (意見)

高アンモニア血症が中枢神経機能に与える影響を明らかにするために、海馬シナプス (CA3 shaffer 側枝・CA1 錐体細胞間シナプス) 神経伝達に及ぼす塩化アンモニウムの影響を電気生理学的に解析した研究である。塩化アンモニウムは速い興奮性シナプス伝達 (fast EPSP) を濃度依存性に抑制し、CA3 shaffer 側枝終末からのグルタミン酸放出が低濃度 (200 μ M) の塩化アンモニウムにおいても抑制されていた。さらに、高濃度の塩化アンモニウム (5 mM) では、CA3 錐体細胞における活動電位の伝導障害が誘発されていた。塩化アンモニウムによる神経機能障害のメカニズム解明、さらには、高アンモニア血症による神経機能障害の治療法開発につながる意義のある研究成果であり、学位に値する論文である。

論文要旨

高アンモニア血症における意識障害の発生機序は未だ不明であり、高濃度アンモニウムイオンが興奮性シナプス後電位 (EPSP) を抑制することが知られている。ラット海馬薄切標本を用いて、CA1 錐体細胞から細胞内、細胞外記録を行い、局所電気刺激により誘起した速い興奮性シナプス後電位 (fast excitatory post synaptic potential : fast EPSP) に対する塩化アンモニウムの効果を電気生理学的に検討した。塩化アンモニウム (300 μ M-5 mM) を灌流投与すると、fast EPSP の振幅抑制が濃度依存性にみられた。IC₅₀ は 198 \pm 125 μ M だった。短い間隔で与える 2 回の電気刺激 (paired-pulse) で、2 回目に誘起される fast EPSP が増強される現象である paired-pulse facilitation (PPF) は 2 回目の fast EPSP 振幅の増加率 (PPF ratio) が神経終末からの伝達物質放出確率の低下がみられる場合増大していると言われている。PPF ratio は低濃度 (200 μ M) で 180 \pm 23% 増加し、高濃度 (3 mM) で 172 \pm 30% 増加した。また、グルタミン酸、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) を塩化アンモニウム灌流下に圧駆出投与すると低濃度 (200 μ M) では振幅に変化なく、高濃度 (5 mM) で振幅が増大した。さらに、CA3 錐体細胞において細胞内記録し惹起した活動電位は高濃度 (5 mM) においてのみ消失し、刺激強度を増加させると再出現したことから、fast EPSP の塩化アンモニウムによる抑制は、低濃度では神経終末からのグルタミン酸の放出機序の抑制を介して、高濃度では、さらに活動電位の伝導障害が加わりシナプス前性に抑制されている可能性が示唆された。