

氏名	喜 多 弘
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	理 学
学位授与番号	博乙第3104号
学位授与の日付	平成9年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Studies of spontaneous and evoked neurotransmitter release at vertebrate and invertebrate neuromuscular junctions from the viewpoint of the mechanism for release 放出機序の観点からなされた脊椎及び無脊椎動物神経筋接合部における自発性及び誘発性神経伝達物質放出に関する研究
論文審査委員	教授 山口 恒夫 教授 酒井 正樹 教授 大原 弘 教授 山本 雅弘 教授 木村聰城郎

学位論文内容の要旨

1. 脊椎動物神経筋接合部での研究

シナプス前神経線維末端からの神経伝達物質の放出は、末端内の2価陽イオン（正常時は Ca^{2+} ）の濃度上昇が引金となるという概念を検討するため、蛙の神経筋試料を用いて、末端内2価陽イオンの濃度上昇が起ると考えられる（1）—（3）の条件を与えた時の、自発性及び誘発性神経伝達物質放出を調べた。前者の指標として微小終板電位（MEPP）の頻度を、後者の指標として終板電位（EPP）の振幅を測定した。

（1）外液浸透圧を上昇させると、脱水によって神経末端内のイオン濃度は相対的に増大する。その結果MEPP頻度は劇的に上昇した。又EPP振幅は、MEPPの場合ほど著明ではないが、正常浸透圧以下の範囲内で、浸透圧の上昇と共に増大した。しかし、極度の浸透圧上昇の場合には、MEPP頻度及びEPP振幅共に減少した。MEPPの場合、外液に Ca^{2+} が存在しなくても、同様の結果が得られた。無 Ca^{2+} 溶液中での反復刺激では、刺激によるMEPP頻度の上昇（正常 Ca^{2+} 溶液中での誘発性放出に対応すると考えられる）は、浸透圧上昇により、自発性MEPP頻度の増加と平行して増大し、高浸透圧は両種の放出に同様に作用することが示された。

（2）MEPP頻度は外液 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Mg^{2+} の濃度上昇によって増大した。又これら2価陽イオンの1種を唯一の2価陽イオンとして有する溶液中で運動神経を反復刺激すると、MEPP頻度は、2価陽イオンの濃度、反復刺激頻度、刺激時間に依存して増大した。EPPは Ca^{2+} 存在下でのみ発生したが、 $\log(\text{EPP振幅})$ と $\log([\text{Ca}^{2+}])$ の関係は、勾配4の直線で近似され、この勾配の値は、高浸透圧作用下では減少した。

（3）2価陽イオンを細胞内に輸送するionophoreの一つX-537A存在下では、MEPP頻度、EPP振幅共に増大した。この増大は、X-537Aの濃度、外液2価陽イオンの濃度に依存性を示した。このionophoreによる増大は一過性であったが、これはionophoreのシナプス後部膜受容体に対する感度減少作用によると考えられた。

2. 無脊椎動物神経筋接合部での研究

コオロギ腹筋では、同一筋線維から大、小二種の興奮性シナプス後電位（EJP）が記録されるが、これは自然の状態での、神経伝達物質の異なる放出量に由来すると考えられる。シナプス前部及び後部の性質を分析した結果、大、小EJPの振幅差は、放出される神経伝達物質の素量数の差によることが結論された。

以上、神経線維末端内の2価陽イオンの濃度上昇は神経伝達物質放出量の増大を引き起し、放出される素量の多少はシナプス後電位の振幅に反映されることが分った。

論文審査結果の要旨

本研究では、神経伝達物質の自発性及び誘発性神経伝達物質放出と2価陽イオンとの関係を明かにするために、脊椎及び無脊椎動物の神経筋接合部を用いて一連の研究を行い、以下の成果を得た。(1) 外液浸透圧を上昇すると、カエル縫工筋の微小終板電位 (MEPP) 頻度と終板電位 (EPP) 振幅は、著しく増大する。しかし、浸透圧を極度に上昇させると、MEPP 頻度及びEPP 振幅はともに減少する。Ca²⁺欠如溶液中で反復刺激すると、刺激によるMEPP 頻度は増大するが、この刺激条件に浸透圧上昇を加えると、MEPP 頻度はさらに増大する。(2) 外液 Ca²⁺, Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Mg²⁺の濃度を増加すると、MEPP 頻度は増大する。EPPはCa²⁺存在下でのみ発生するが、log (EPP 振幅) と log ([Ca²⁺]_o) の関係は、勾配4の直線で近似され、この勾配の値は高浸透圧下で減少する。(3) 2価陽イオンのionophore (X-537A) 存在下では、MEPP 頻度とEPP 振幅はともに増大する。この増大は、X-537A の濃度、外液2価陽イオンの濃度に依存する。X-537A による増大は一過性であるが、これはX-537Aのシナプス後部膜受容体に対する感度減少作用によるものと考えられる。(4) コオロギ腹筋では、同一筋線維から大、小二種の興奮性シナプス後電位 (EJP) が記録することができる。シナプス前部及び後部の性質の分析結果は、大、小 EJP の振幅差が、放出される神経伝達物質の素量数の差に基づくものであることを明示している。(5) 以上の研究結果から、神経線維末端内の2価陽イオンの濃度上昇は、神経伝達物質放出量の増大を引き起し、放出される素量の多少は、シナプス後電位の振幅に反映されるものと結論づけることができる。

上記の論文内容は、神経伝達物質の放出機構における2価陽イオンの役割について、重要な知見を加えるものであって、学位論文に値するものと判断できる。