

## 論文審査の要旨

報告番号	総論第 26 号	学位申請者	吉武 志真子
審査委員	主査	乾 明夫 教授	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	桑木 共之 教授	副査 堀内 正久 教授
	副査	佐藤 友昭 教授	副査 池田 龍二 准教授

### Modulatory Role of Galanin on Central Neurotransmitter Systems (中枢神経伝達物質システムにおけるガラニンの調節的役割)

神経ペプチドガラニンは、哺乳類の中枢及び末梢神経系に広く分布しており、3つのガラニン受容体 (GalR1-3) が同定されている。中枢神経系において認知機能、情動機能、てんかん、疼痛、摂食行動などを調節する作用が報告されている。アセチルコリン (ACh) やセロトニン (5-HT) などの古典的神経伝達物質と共存していることからガラニンがこれらの神経系に影響を及ぼし、多様な生理作用を示すことが推測される。実際に、ガラニンがモノアミン神経系や ACh 神経系を介して、認知機能、うつ病、不安などに関与していることが明らかにされてきている。しかし、これらの研究は行動学的あるいは *in vitro* による研究が多く、*in vivo* 微小透析法を用いた研究は少ないことから、学位申請者らは認知機能や感情障害に関与する脳内部位でのガラニンのモノアミン神経系や ACh 神経系、セカンドメッセンジャーの cAMP に及ぼす影響を微小透析法を用いて調べ、その調節のメカニズムを考察した。

その結果として

- 1) ラット微小透析試料中のモノアミン及び cAMP の高感度高選択的かつ簡便な新規測定法を確立した。また ACh とヒスタミン (HA) の測定は従来法を改良することにより、高感度、短時間測定が可能となった。
- 2) 海馬の ACh 神経系への影響を調べるため、腹側背側の小領域 (CA1、CA3、歯状回) に部位特異的にガラニンを投与し、同部位での ACh 濃度の変化を調べた。さらに腹側 CA3 または歯状回にガラニンを投与して、CA1 での ACh 濃度を調べた。その結果、背側 CA1 では ACh を増加させ、腹側 CA1 及び CA3 では減少させた。また、腹側海馬 CA1 での ACh の減少は歯状回や CA3 にガラニンが投与された時にも起った。これらの結果は、海馬の小領域にガラニンを投与して、*in vivo* での ACh 濃度の変化を初めて明らかにしたものである。
- 3) ガラニンを脳室内または認知機能や情動機能に関与している脳内部位に局所投与し、ノルアドレナリン (NA)、5-HT、HA、cAMP の濃度変化を調べた。その結果、多くの領域でガラニンは抑制的に作用したが、前頭前野への局所注入は 5-HT、NA を増加させた。この促進的作用は今回の微小透析実験で初めて明らかにされた。

これらの結果から考察されたことは、

- 1) ガラニンは背側海馬と腹側海馬で主に CA1 領域で違うメカニズムで ACh 神経を調節している。
- 2) 腹側海馬での ACh の減少はコリン性神経終末のガラニンヘテロレセプターを介した影響だけでなく、非コリン作動性のメカニズムも寄与する。
- 3) 前頭前野の 5-HT、NA に対する促進的作用のメカニズムについては、前頭前野の GalR1 とグルタミン酸遠心性神経を介した調節であることが示唆される。

本研究は、ガラニンの中枢神経系への影響を *in vivo* 覚醒下ラットで解析したもので、測定法の確立から多種の神経伝達物質への影響を認知機能、情動機能に関する脳内部位で観察し、古典的神経伝達物質の放出調節に関与するガラニンの生理学的役割を明らかにし、ガラニンの神経機能の解析において大きな学術的貢献を果たした。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。