

A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柿沢, 圭亮 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3135

論文審査の結果の要旨

視床下部室傍核小細胞領域に偏在する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 分泌ニューロンの正中隆起における GABA による調節機構については、これまでに報告がない。そこで、本研究では、GABA 産生量を半減させた GAD67-GFP ノックインヘテロマウス (GAD マウス) を用い上記課題に詳細な検討を加えた。

成熟 GAD マウスおよび成熟野生型マウス (C57BL6) を用いて実験を行った。まず、GAD マウスでは GAD67 減少により、CRH 放出量が減少していることを明らかとした。また、正中隆起に視床下部弓状核由来の GABA 作動性線維が入力することを確認した。さらに、正中隆起の CRH ニューロン終末には GABA_A 受容体と Na⁺-K⁺-2Cl⁻ 共輸送体 (NKCC1: Cl⁻ 取込機能) が共局在しており、一方、室傍核の CRH ニューロン細胞体には GABA_A 受容体と K⁺-Cl⁻ 共輸送体 (KCC2: Cl⁻ 汲み出し機能) が発現していることを明らかとした。このことから、GABA_A 受容体作用が細胞体では抑制性、神経終末では興奮性であると考えられた。さらに、この現象を電気生理学的にも、薬理的にも確認した。以上のことから、CRH ニューロン神経終末は NKCC1 発現により細胞内 Cl⁻ 濃度が高く、GABA が興奮性に作用して CRH 分泌を促進するということが示された。

審査委員会では、CRH ニューロン神経終末は NKCC1 発現により細胞内 Cl⁻ 濃度が高く、視床下部弓状核由来の GABA が興奮性に作用して CRH 分泌を促進するという、新たな CRH 放出機構を発見したこと、また、それが神経内分泌における全く新しい経路の発見であることを高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した

論文審査担当者

主査 佐藤 康二

副査 緒方 勤

副査 矢尾 育子