

広島大学医学集談会

(平成13年2月1日)

—学位論文抄録—

1. Modulation of serotonin_{2A} receptor function in rats after repeated treatment with dexamethasone and L-type calcium channel antagonist nimodipine

(デキサメサゾンおよびL型カルシウムチャンネル拮抗薬ニモジピンの反復投与後のラットにおけるセロトニン_{2A}受容体機能の調節機構)

片桐 秀晃 (神経精神医学)

ラットにデキサメサゾン (Dex) 反復投与し、最終投与翌日に大脳皮質前頭部のセロトニン (5-HT) _{1A}, 5-HT_{2A}, α_1 アドレナリン受容体結合能を測定したところ 5-HT_{2A} 受容体密度が亢進していた。5-HT_{2A} 受容体密度の亢進は最終投与7日後には消失していたが、5-HT_{2A} 受容体関連行動の亢進は最終投与翌日、7日、14日後に認められ、Dex 反復投与が5-HT_{2A} 受容体密度と5-HT_{2A} 受容体以降の情報伝達系を亢進させる可能性が示唆された。Dex 反復投与終了翌日の5-HT_{2A} 受容体密度の亢進はL型カルシウムチャンネル拮抗薬ニモジピン併用投与で阻害されなかったが、5-HT_{2A} 受容体関連行動の亢進はニモジピン併用投与で阻害された。以上から、Dex 反復投与による5-HT_{2A} 受容体関連行動の亢進の機序にL型カルシウムチャンネルを介した情報伝達系が関与していることが示唆された。

2. Characterization of 5-HT_{2A} receptor desensitization and the effect of cycloheximide on it in C6 cells

(C6細胞における5-HT_{2A}受容体の脱感作機構の解析及びシクロヘキサミドの脱感作に対する影響)

三好 出 (神経精神医学)

セロトニン (5-HT) _{2A} 受容体脱感作機構を解明する目的で5-HT前処置後の5-HT_{2A}受容体の機能変化を検討した。1) 5-HT刺激性細胞内カルシウム濃度上昇(カルシウム反応)に見られる脱感作の特性、2) 5-HT前処置後5-HT刺激性カルシウム反応に対する蛋白合成阻害薬シクロヘキサミドの影響、3) 前処置5-HTの培養液内濃度の時間経過、4) 5-HT、シクロ

ヘキサミド前処置後のエンドセリン刺激性カルシウム反応、5) 5-HT_{2A}受容体 mRNA 量及びGq蛋白量、に関して実験を行った。その結果、5-HT_{2A}受容体はその作動薬である5-HT前処置により時間依存性、濃度依存性に脱感作され、3から5時間で平衡状態に達した。5-HT_{2A}受容体 mRNA やGq蛋白の量的変化は認められなかったが、シクロヘキサミドによって蛋白合成を抑制すると脱感作が亢進したことから脱感作機構には蛋白合成の関与が示唆された。

3. A role for *N*-arachidonyl ethanolamine (anandamide) as the mediator of sensory nerve dependent Ca²⁺-induced relaxation

(知覚神経依存性Ca²⁺依存性血管弛緩反応におけるアナンダマイドの役割)

石岡 規生 (内科学第一)

【背景】知覚神経依存性Ca²⁺依存性血管弛緩(Ca²⁺弛緩)は過分極性に血管拡張する。内因性cannabinoid (CB) 受容体リガンド、*N*-arachidonyl ethanolamine (anandamide) は過分極性拡張因子とする報告がある。

【目的】Ca²⁺弛緩に与るKチャンネルの同定とanandamideの関与を検討する。

【方法】摘出ラット腸間膜動脈抵抗血管(MRA)における弛緩反応をwire myographにて評価する。

【結果】Ca²⁺弛緩(ED₅₀=2.2±0.09 mM)はKチャンネル阻害薬、tetraethylammonium (TEA), iberiotoxin, また選択的CB受容体拮抗薬SR141716Aによって抑制された。anandamideによる血管拡張(ED₅₀=0.72±0.3 μM)は、Ca²⁺弛緩と同様にTEA, iberiotoxin, およびSR141716Aにより抑制された。anandamide分解酵素阻害下でCa²⁺弛緩およびanandamideによる血管拡張は共に促進された。

【結論】Ca²⁺弛緩はanandamideによるCB受容体活性化、iberiotoxin感受性K_{Ca}チャンネル開口を介し、MRAを拡張する。

4. Allelotype and loss of heterozygosity around the *L-myc* gene locus in primary lung cancers