

学位論文全文要約

Electrophysiological and pharmacological characterization of
spreading depolarization in the adult zebrafish tectum

(ゼブラフィッシュ成魚視蓋における拡延性脱分極の電気生理学のおよび
薬理学的特徴)

Journal of Neurophysiology, 2021, in press.

Haruhi Terai¹, Mayeso Naomi Victoria Gwedela¹, Koichi Kawakami²,
Hidenori Aizawa¹

¹Department of Neurobiology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences,
Hiroshima University, Hiroshima

²Laboratory of Molecular and Developmental Biology, National Institute of Genetics and
Department of Genetics, SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies),
1111 Yata, Mishima, Shizuoka 411-8540, Japan

拡張性脱分極 (SD) は神経細胞やグリア細胞の脱分極の波である。これまでの研究からSDは片頭痛や脳梗塞、脳外傷などの神経疾患における役割が示されている。このような臨床的重要性に関わらず、SDの分子機構は解明されていない。これは遺伝子改変や効率的な薬剤探索に適したモデル動物によるSD実験系が確立されていない事が一因であると考えられる。この問題を解決するために本研究では、これらの研究に適したモデル動物・ゼブラフィッシュを用いた新たなSD実験系を確立した。

無動化したゼブラフィッシュにおいて電気生理学的記録を行ったところ、視蓋の細胞外カリウムイオンの上昇に応答した哺乳動物大脳皮質で報告されているSD様の細胞外フィールド電位の一時的減少が観察された。また、記録後の脳を組織学に調べたところ最初期遺伝子であるc-fosタンパク質の発現が対照群と比較して有意に増加していた。さらに、SDによる分子的变化を調べるためにN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型グルタミン酸受容体を薬理的に阻害したところ、SDの伝搬速度が減少した。

これらの結果はゼブラフィッシュと哺乳類でSDが共通して存在すること及び、その背景にグルタミン酸神経伝達が存在していることを示唆している。本研究で確立された実験系を用いて、分子レベルでの病態研究やSDを指標とした治療薬探索により、上記神経疾患の研究の進展が期待される。