

論文内容要旨

論文題名

5-HT_{2A} receptor activation enhances NMDA receptor-mediated glutamate responses through the Src kinase in the dendrites of rat jaw-closing motoneurons

(咬筋運動ニューロン樹状突起における興奮性シナプス入力のリセロトニンによる増幅機構)

掲載雑誌名

Journal of Physiology (投稿中)

インプラント歯科学 壇辻 昌典

内容要旨

【目的】

閉口筋は様々な口腔機能に関与するため、その収縮力は広い範囲で調節される。これらの運動を遂行するための運動指令は、主として興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸によって閉口筋運動ニューロン(MMN)に伝えられる。縫線核に存在するセロトニン(5-HT)ニューロンは、運動機能を調節する。MMNも5-HTニューロンからの入力を受け、顎運動制御に関与する可能性が報告されているが、その詳細なメカニズムは不明である。そこで本研究では、スライス標本を用い、咬筋運動ニューロンの樹状突起にレーザー光を利用したグルタミン酸の微量投与を行い、誘発された興奮性のシナプス応答に対する5-HTの効果解析した。

【方法】

実験には生後2~5日齢のWistar系ラットを用いた。蛍光トレーサーであるdextran tetramethylrhodamine lysine (DRL)を咬筋に注入し、MMNを逆行性軸索輸送により標識した。DRLを注入後、三叉神経運動核を含む脳幹スライス標本を作製した。同定したMMNからパッチクランプ記録を行った。スライス標本にMNI-caged L-glutamateを灌流投与した状態で窒素パルスレーザーまたは、2光子励起レーザーを咬筋運動ニューロンの樹状突起で照射し、局所的にグルタミン酸を解離させた。解離したグルタミン酸によって誘発された興奮性シナプス応答に対して、5-HT

の灌流液への投与あるいは樹状突起への微量投与の影響を解析した。

【結果】

記録ニューロン周囲にレーザーを照射したところ、樹状突起上でのグルタミン酸解離によって、短潜時の脱分極応答（グルタミン酸応答）が誘発された。5-HT を灌流投与すると、レーザー光照射によるグルタミン酸応答の振幅は増大した。5-HT_{2A} 受容体刺激薬（TCB-2）投与によって、グルタミン酸応答は増大した。5-HT_{2A/2C} 受容体拮抗薬存在下では 5-HT によるグルタミン酸応答の増強効果は抑制された。

グルタミン酸受容体の 1 種である NMDA 受容体に対する拮抗薬存在下では、5-HT を投与してもグルタミン酸応答は増大しなかった。また、細胞内シグナルである Src の抑制剤存在下では 5-HT 投与によるグルタミン酸応答の増大効果は抑制された。ウエスタンブロットを用いて Src の活性化を解析したところ、5-HT 投与によって Src の活性化レベルが増加した。

次に、2 光子レーザー顕微鏡を用いて、1 つの樹状突起を複数箇所についてグルタミン酸応答を誘発した。5-HT の灌流投与でいずれの部位でもグルタミン酸応答は増大した。グルタミン酸応答を誘発した部位の近傍に TCB-2 を微量投与した場合はグルタミン酸応答が増強したが、微量投与から離れた部位のグルタミン酸応答は変化しなかった。

電子顕微鏡を用いて、三叉神経運動ニューロン樹状突起上に NMDA 受容体と 5-HT_{2A} 受容体が近接し存在することが明らかとなった。

以上の結果より、5-HT は MMN 樹状突起上の 5-HT_{2A} 受容体を活性化し、Src を介して近接する NMDA 受容体の機能亢進することでグルタミン酸入力を増強することが明らかとなった。この増幅機構は大きな咬合力の発生や、咀嚼、吸啜などの持続的な顎運動の調節に関与する可能性が示唆された。