

1. 所属機関・職名・氏名：生理学研究所・特任助教・渡部美穂

2. 研究課題名：GnRHニューロンの活動性同期における興奮性GABA作用の役割

3. 米国側研究機関・共同研究者

機関：Cellular and Developmental Neurobiology Section, National Institute of Neurological Disorders(米国立神経疾患脳卒中研究所)

共同研究者：Chief Susan Wray

4. 派遣期間：平成 22年 9月 25日～平成 22年 10月 24日

5. 研究の概要，成果および意義（1000字）：

脳による生殖内分泌調節の最終共通路は視床下部に存在する GnRH ニューロンである。成熟マウスでは4日に一度、GnRH ニューロンから GnRH が大量分泌され、その結果、下垂体から黄体形成ホルモンが大量分泌され、排卵が引き起こされる。通常の GnRH はパルス状に分泌されており、卵胞成熟に関与している。GnRH ニューロンは細胞数が少なく、視床下部に散在しているにもかかわらず、周期的な GnRH の大量分泌やパルス状分泌を引き起こすメカニズムは明らかにされていない。そのメカニズムとして、多数の GnRH ニューロンが同期活動している可能性が考えられる。一方、未熟動物の多くの脳部位において多数のニューロンが同調して活動するメカニズムとして -アミノ酪酸(GABA)の興奮性作用が注目されている。我々は GnRH ニューロンでは成熟動物の脳内において主要な抑制性伝達物質である GABA が成熟期においても興奮性に作用していることを報告しており、GABA の興奮性作用の GnRH ニューロンの活動性制御への関与が強く示唆される。

GnRH ニューロンは視床下部に散在しているため、生きた状態で多数の GnRH ニューロンから記録をとることは難しいが、派遣先である Susan Wray 博士の研究室では、視床下部へ移動する前の GnRH ニューロンが多数存在する胎児期の鋤鼻器のスライス培養に世界で唯一成功している。そのため、鋤鼻器のスライス培養技術を習得し、スライスを用いた  $Ca^{2+}$  イメージングによる GnRH ニューロンの  $Ca^{2+}$  オシレーションの観察手法やデータ解析法について学んだ。

習得した技術を用いて、GnRH ニューロンの  $Ca^{2+}$  オシレーションにおけるソマトスタチンの役割について調べた。ソマトスタチンにより  $Ca^{2+}$  オシレーションの頻度が低下し、その効果には濃度依存性がみられた。ソマトスタチン 2 受容体作動薬で同様の効果がみられ、拮抗薬によりその効果が阻害された。ソマトスタチンの効果は電位依存性  $K^+$  チャンネルの阻害剤である TEA や 4-AP により阻害され、GIRK チャンネル阻害剤やプロテイナーゼ A 阻害剤では影響がみられなかった。よって、ソマトスタチンはソマトスタチン受容体 2 に作用し、電位依存性カリウムチャンネルを活性化させ、GnRH ニューロンの活動を抑制していることが示唆された。

今後は、GnRH ニューロンの同期活動における GABA 興奮性作用の役割について、GnRH ニューロンの活動性の指標として  $Ca^{2+}$  オシレーションを記録し、明らかにしていきたいと考えている。

6. その他（実施上の問題点，特記事項）