

広仁会賞 第10回 加賀谷 有行

題 名：Serotonin-Induced Acute Desensitization of Serotonin₂ Receptors in Human Platelets via a Mechanism Involving Protein KinaseC

(プロテインキナーゼ C を介したセロトニン-2 受容体の急性脱感作：ヒト血小板を用いた検討)

要旨：

そううつ病の成因の一つにセロトニン受容体の機能異常が指摘されており、うつ病死後脳におけるセロトニン-2 受容体の増加が受容体結合実験により報告されている。血小板にはセロトニン-2 受容体が存在することから、うつ病研究における生体サンプルとして注目され、うつ病患者血小板でもセロトニン-2 受容体数が増加していることがいくつかの施設から報告されている。セロトニン-2 受容体の機能をより忠実に反映すると考えられる細胞内情報伝達系に関する検討はまだ少ないものの、広島大精神科においてセロトニン-2 受容体を介した細胞内カルシウム濃度変化がそううつ病患者で昂進しているという事実を報告した。そこで、本論文では細胞内カルシウム濃度変化を指標にしてセロトニン-2 受容体の特性を解析し、同時に同受容体における脱感作の機構について検討した。セロトニンの濃度に依存して血小板の細胞内カルシウム濃度は上昇し、この反応はセロトニン-2 受容体の特異的阻害剤であるケタンセリンにより抑制されたことからセロトニン-2 受容体を介した反応であることが確認された。次に、プロテインキナーゼ C (PKC) の活性化剤であるメゼレインはセロトニンによる細胞内カルシウム濃度上昇を抑制し、PKC 阻害剤である H-7 がメゼレインの作用を阻害したことから、PKC の活性化によりセロトニン-2 受容体機能が脱感作されることが示唆された。さらに、血小板をセロトニンで繰り返し刺激すると二度目からは反応が抑制されるが、H-7 はこれにきつ抗してセロトニンによる二度目の反応を増強した。この結果からも PKC がセロトニン-2 受容体機能の脱感作に関与することが示唆された。そううつ病におけるセロトニンに対する反応の昂進と PKC の関係について検討することにより、そううつ病の病因解明の一助となることが期待される。