

氏名	児 玉 匡 史
授与した学位 専攻分野の名称 学位授与番号 学位授与の日付 学位授与の要件	博 士 医 学 博甲第 1809 号 平成10年9月30日 医学研究科内科系神経精神医学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	A robust increase in expression of <i>arc</i> gene, an effector immediate early gene, in the rat brain after acute and chronic methamphetamine administration (ラット脳においてメタンフェタミン急性及び慢性投与後、エフェクター最初期遺伝子 <i>arc</i> は著明に増加)
論文審査委員	教授 小川 紀雄 教授 阿部 康二 教授 岡 鋏二

### 学位論文内容の要旨

ラット脳におけるmethamphetamine (METH) 急性および慢性反復投与によるactivity-regulated cytoskeleton-associated protein (*arc*) mRNAの変化を、In situ hybridization法を用いて検討した。大脳皮質では*arc* mRNAはMETH投与1時間後をピークに著明な増加を示した。線条体ではより早く、海馬ではより遅くピークを示し、その増加の程度も少なかった。*Arc* mRNAの発現は、大脳皮質ではIV層とVI層にあり、線条体では中型細胞に見られた。SCH23390あるいはMK-801の前投与により、線条体でのMETHによる*arc* mRNAの発現増加はほぼ完全に抑制されたが、皮質では部分的抑制であった。慢性投与実験ではMETH反復投与後の再投与により急性投与後と同様の反応が見られた。*Arc*は細胞骨格関連蛋白の一つであり神経細胞樹状突起に局限して存在することが知られている。従って、本研究の結果から*arc*がMETHによる逆耐性現象に重要な役割を担っていることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、メタンフェタミン (METH) 急性ならびに慢性投与後の細胞骨格タンパク質関連最初期遺伝子*arc*のmRNAの発現変化を調べたものである。その結果、METH投与後の*arc* mRNAの発現は大脳皮質、次いで線条体に多く、しかもMETHによる逆耐性現象の形成を阻止することが知られている薬剤によってこの発現増加が抑制されることが明らかにされた。この成績はMETHによる逆耐性現象に関与する因子として*arc*が重要であることを示した価値ある業績である。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。