

氏名 平 田 洋

学位(専攻分野) 博 士(医 学)

学位授与番号 博 甲 第 1093 号

学位授与の日付 平成 5 年 3 月 28 日

学位授与の要件 医学研究科生理系脳代謝医学(神経化学)専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Effects of chronic ceruletide treatment on dopaminergic neurotransmitters, receptors and their mRNAs in the striatum of rats with dyskinesia induced by iminodipropionitrile
(Iminodipropionitrile 処置ジスキネジアモデルラットの線条体におけるドパミン系神経伝達物質, 受容体, およびその mRNA の異常とセルレチド慢性投与による補正)

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Iminodipropionitrile (IDPN) 処置ジスキネジアモデルラットに対する, cholecystokinin のアナログであるセルレチドの長期効果の機序を明らかにする目的で, 線条体におけるドパミン (DA) 神経機構の変化について検討を行った。IDPN 処置ラットでは線条体における DA 濃度が低下し, DA の代謝回転[(DOPAC+HVA)/DA] は亢進していた。IDPN 処置ラットにセルレチドを慢性投与した群では一過性にこれらの変化は正常化した, この正常化は一時的なものであった。IDPN 処置ラットの線条体では D1, D2 受容体 (R) 共に減少し, かつそれらの mRNA も有意に減少していた。これに対しセルレチドを慢性投与することにより, D1-R は3日間にわたって正常レベルに回復し, D2-R は3日間にわたって正常値の1.5倍にまで上昇し, 投与終了7日後においてもなお有意に上昇していた。また D1-R および D2-R の mRNA は共に3日間にわたって有意に上昇していた。そして, この DA-R やその mRNA の変化は, IDPN 処置ラットにセルレチドを投与した際のジスキネジア運動の変化と平行していた。以上の結果より, IDPN 処置ジスキネジアには DA 系神経機構の変調が深く関与しており, セルレチドは DA-R の遺伝子発現を介して DA-R の産生を亢進させることにより DA 系の変調を改善していることを明らかにした。

なお, 本論文は共著論文であり, 共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査の結果の要旨

本研究はジスキネジア・モデルラットに対する cholecystokinin のアナログであるセルレチドの治療効果の機序について研究したものであるが、セルレチドが遺伝子発現を介してドパミン受容体の産生を亢進させることによりドパミン系の変調を改善している、という従来指摘されていなかった重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。