

氏名	高 木 学
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2294号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	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	Two Kinds of mitogen-activated protein kinase phosphatases, MKP-1 and MKP-3, are differentially activated by acute and chronic methamphetamine treatment in the rat brain (メタンフェタミン急性、慢性投与は2種類のMAPキナーゼフォスファターゼ, MKP-1とMKP-3をラットの脳で相異なって活性化する)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 松井 秀樹 教授 小川 紀雄

学位論文内容の要旨

2種類の機能が異なるMAPキナーゼフォスファターゼがメタンフェタミン逆耐性現象に関与していることを研究した。MKP-1 mRNAはメタンフェタミン急性投与30分から1時間後において、大脳皮質、線状体、視床で約60-300%増加し、慢性投与1時間後において分布と程度は減ったが増加がみられた。MKP-1蛋白量もメタンフェタミン急性投与3時間後に前頭葉皮質、線状体で、慢性投与3時間後に前頭葉皮質でのみ発現が増加していた。MKP-3 mRNAはメタンフェタミン急性投与1時間後に大脳皮質、線状体、海馬で約30-50%増加し、慢性投与1時間後に海馬CA1領域でのみ増加していた。ドパミンD₁受容体遮断薬SCH23390前投与によって、MKP-1、MKP-3 mRNAの発現は全部で阻害され、NMDA受容体遮断薬MK-801前投与によっていくつかの部位で阻害された。MKP-1、MKP-3 mRNAが、メタンフェタミン逆耐性現象における初期の形成期において、脳の広範囲で神経可塑性変化に重要な役割を果たし、後期の維持期において、MKP-1の前頭葉皮質、MKP-3の海馬など限局された脳部位でのみ機能していると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、機能が異なる2種類のMAP kinase phosphatase (MKP) が、methamphetamineによる逆耐性現象(すなわち感受性獲得)過程に関与しているかどうかをmethamphetamineの急性投与実験と慢性投与実験を用いて検討したものである。MKP 1型 mRNA は、methamphetamine 投与 30-60 分後に大脳皮質、線状体、視床で増加した。一方 MKP 3 型 mRNA は、methamphetamine 投与 3 時間後に前頭葉皮質と線状体で増加した。慢性投与群では、それぞれの mRNA は程度、変動部位ともに減少したが、増加は観察された。このような変化はドパミン D₁ 受容体遮断薬 SCH23390 の前投与により阻害され、NMDA 受容体遮断薬 MK801 の前投与によりいくつかの部位で抑制された。

これらの実験結果により、methamphetamine による逆耐性現象において、MKP が初期形成期には脳の多くの領域で、慢性維持期においては前頭葉 (MKP1) や海馬 (MKP3) などの限局した部位で何らかの関与をしていることを示唆したものである。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。