

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学 領域 神経生理学 教育研究分野 氏名 西 寫 春生 (にしじま はるお)
<p>(論文題目)</p> <p>Morphologic changes of dendritic spines of striatal neurons in the L-DOPA-induced dyskinesia model</p> <p>(レボドパ誘発ジスキネジアモデルにおける線条体神経細胞樹状突起上のスパインの形態変化)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>はじめに：レボドパ誘発ジスキネジア (LID) はパーキンソン病 (PD) 患者に対するレボドパ経口反復投与によりおこる。非生理的なドパミン受容体に対する波状的な刺激が線条体神経細胞に可塑的变化をもたらすことにより生じるとされている。これまでの報告で LID モデル動物において直接路の線条体神経細胞の入力部シナプスの可塑的異常が電気生理学的に示されている。またシナプスの可塑性はシナプス後部のスパインの形態変化からおこることが示されている。我々は以前の実験で LID モデルラットの線条体をスパインに特異的に存在する蛋白であるドレブリンで免疫染色した。その結果 LID モデルラットの線条体でドレブリン陽性構造物の肥大が示され、スパインが拡大していることが示唆された。</p> <p>仮説：LID モデルラットの直接路の神経細胞の樹状突起上のスパインは可塑的な形態変化をきたしている。</p> <p>方法：コントロールラット、PD モデルラット、LID モデルラット、及びコントロールにレボドパを投与したラットの 4 群を用いた。PD モデルは 6-OHDA を内側前頭束に注入することにより作成した。LID モデルは PD モデルに 2 週間レボドパ 50mg/kg を 1 日 2 回投与して作成した。線条体神経細胞樹状突起上スパインの形態を直接路あるいは間接路を形成する神経細胞を分けて検討するため、各ラットの淡蒼球内節 (GPi) または外節 (GPe) に逆行性トレーサの Fast Blue を注入した。その後還流固定により半固定状態とした脳を取り出し Fast Blue により標識された線条体 (Str) の神経細胞、すなわち Str-GPi 細胞 (直接路の神経細胞と仮定) または Str-GPe 細胞 (間接路の神経細胞と仮定) に蛍光色素の Lucifer Yellow を注入し樹状突起上のスパインを可視化した。共焦点顕微鏡で観察し、スパインの密度とスパイン頭部の大きさを計測した。</p> <p>結果：コントロールと比較して LID モデルでは Str-GPi 細胞でスパインの密度が低下していた。コントロールと比較して LID モデルでは Str-GPi 細胞のスパインが肥大しており、Str-GPe 細胞では正常サイズのスパインと腫大したスパインが混在していた。コントロールにレボドパを投与した群ではスパインの密度はコントロールと変化がなかったがスパインの大きさは増大していた。この群のスパインの肥大の程度は LID モデルよりも軽微であった。コントロールにレボドパを投与した群では LID に相応するような不随意運動は認めなかった。</p> <p>考察：LID モデルの Str-GPi 細胞でのスパインの肥大は直接路細胞の興奮性増大を意味し既報告の皮質線条体シナプスの電気生理学的異常を反映する形態変化と考えられる。Str-GPe 細胞の一部でもスパインが腫大していた。しかし Str-GPe 細胞の 25%は直接路の細胞であるので、スパインが腫大していた Str-GPe 細胞は直接路の細胞であった可能性がある。コ</p>	

ントロールにレボドパを投与した群でもスパインの肥大がみられたことは高用量のレボドパ投与は健常な線条体神経細胞にも可塑的な変化をもたらしてしまう可能性が示唆される。この群では不随意運動は発現しなかった。これらの結果から直接路のスパインの肥大とスパインの密度の低下が同時に起こることが、LID 発現に必要なことが示唆された。

結論：本研究で LID 発現に直接路を形成する線条体神経細胞の入力部シナプスの構造的可塑性が関与していることが示された。