医甲様式２

論文審査の要旨（甲）

申請者領域･分野　氏名	脳神経科学領域　神経生理学教育研究分野　氏名　西嶌　春生
指導教授氏名	上野伸哉
論文審査担当者	主　査　中村和彦 副　査　藏田　潔　　　副　査　大門　眞

（論文題目）Morphologic changes of dendritic spines of striatal neurons in the L-DOPA-induced dyskinesia model
（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）

（論文審査の要旨）900字程度

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変化をもたらすことにより生じるとされている。方法は、PDモデルを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）に逆行性トレーサーのFast Blueを注入した。その後脳を取り出し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細胞またはStr-GPe細胞に蛍光色素の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。結果は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。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。これらの結果より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。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発現に必要であることが示唆された。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。

よって学位授与に値する。

公表雑誌等名	Movement Disorder