

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 病態病理学教育研究分野 船水章央
指導教授氏名	水上浩哉
論文審査担当者	主 査 若林孝一 副 査 蔵田 潔 副 査 今泉忠淳
<p>(論文題目)</p> <p>Morphological dendritic spine changes of medium spiny neurons in the nucleus accumbens in 6-hydroxydopamine-lesioned rats treated with levodopa (レボドパ反復投与によるパーキンソン病モデルラットの側坐核中型有棘細胞スパインの形態変化)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>パーキンソン病 (PD) ではレボドパ治療中にドパミン調節異常症候群 (DDS) がみられることがある。レボドパ誘発ジスキネジア (LID) もレボドパ治療中に起こる運動合併症であるが、DDS 患者は常に LID を伴うことなどから LID と DDS は共通の分子異常基盤を有すると考えられている。そこで、DDS の発現機序の一端を明らかにする目的で、LID モデルラットを用い側坐核 medium spiny neuron (MSN) の形態学的変化について検討した。</p> <p>コントロール 8 匹、PD モデル (右内側前脳束へ 6-hydroxydopamine を注入) 5 匹、レボドパ反復投与を行った PD モデル (PD-レボドパ群) 8 匹、レボドパ反復投与を行ったコントロール (コントロール-レボドパ群) 6 匹を用いた。生後 20 週で右側坐核を含む 250 μm の脳切片を作成し、DAPI にて細胞核を可視化した。次いで、側坐核の core と shell の MSN 細胞体に lucifer yellow を注入し樹状突起とスパインを可視化し、共焦点顕微鏡と画像解析ソフトを用い MSN のスパイン密度とスパイン頭部の体積を計測した。</p> <p>PD モデルではコントロールに比べ core と shell でスパイン密度が有意に減少したが、レボドパ投与により回復した。一方、PD モデルではスパイン頭部の体積はコントロールと有意差を認めなかったが、PD-レボドパ群では PD モデルに比べ core と shell でスパイン頭部の体積は増加した。さらに、PD-レボドパ群では core においてのみ、コントロールと比べスパイン頭部の体積が有意に増加した。</p> <p>今回、PD モデルにレボドパを投与すると線条体と同様のスパインの形態変化が側坐核にも起こることが明らかになった。このことは側坐核 MSN スパインの肥大はレボドパ依存の基盤となる形態変化である可能性を示唆するものである。本研究は DDS の発現機序を理解する上で重要な情報を提供することから、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Neuroscience Research