

京都大学	博士（医 学）	氏 名	三 森 朋 行
論文題目	Thromboxane receptor activation enhances striatal dopamine release, leading to suppression of GABAergic transmission and enhanced sugar intake （トロンボキサン受容体の活性化は線条体のドパミン放出を増強し、GABA 作動性シナプス伝達の抑制と砂糖水飲水行動の増加を引き起こす）		
（論文内容の要旨）			
ドパミンは運動や情動、注意など多様な中枢機能を司る神経修飾物質である。ドパミン放出はドパミン神経細胞へのシナプス入力のみならず、線条体などドパミン終末近傍においても制御されるが、その機序には不明な点が多い。ドパミン終末近傍における制御にはアラキドン酸由来の生理活性脂質であるプロスタノイドの関与が示唆されてきた。トロンボキサンA₂はプロスタノイドの一種であり、G蛋白共役型受容体のTPに結合して作用を発揮する。本研究では線条体のドパミン放出におけるTPの関与について解析した。 まず野生型マウスの線条体に TP 作動薬 I-BOP を局所注入したところ、線条体の細胞外ドパミン濃度が上昇することを脳微小透析法により示した。この I-BOP の作用は TP 欠損マウスにおいて消失した。また細胞外電気刺激による線条体スライスからのドパミン放出は I-BOP により増大し、この作用は TP の欠損により消失した。さらに NMDA とアセチルコリン（ACh）によるドパミン放出は TP の欠損により減弱した。これらの結果は、線条体の TP 活性化がドパミン放出を促進することを示唆する。 線条体における TP の局在を免疫染色により調べたところ、血管内皮細胞に特異的に観察された。血管内皮の TP 活性化が一酸化窒素 NO 合成を惹起するとの過去の知見から、TP によるドパミン放出増強における NO の関与を調べた。NMDA/ACh 刺激によるドパミン放出は NO 合成酵素 NOS 阻害薬の L-NAME により減弱した。この L-NAME の作用は TP の欠損により消失した。さらに内皮型 NO 合成酵素 eNOS の欠損でも同様に L-NAME の作用を認めず、TP 依存的なドパミン放出に eNOS 依存的な NO 合成が関与することが示唆された。 TP によるドパミン放出増強の意義を明らかにするため、抑制性シナプスへの TP 作用をパッチクランプ法により解析した。TP 作動薬 U-46619 投与は線条体中型有棘細胞における抑制性後シナプス電流を抑制し、この作用は TP 欠損マウスで消失した。さらにこの U-46619 の作用はドパミン D2 様受容体の阻害薬 Sulpiride により阻害され、D2 様受容体の作動薬である Quinpirole の前処置により occlude された。すなわち TP 刺激によるドパミン放出はドパミン D2 様受容体を介して抑制性シナプス入力を減弱することが示された。さらにドパミン依存的な報酬指向行動である砂糖水飲水行動における TP の関与も調べたところ、TP 欠損マウスにおける砂糖水飲水量は野生型マウスより低かった。さらに砂糖水飲水量は TP 阻害薬 S-145 により低下し、その作用は TP 欠損マウスで消失した。これらの結果は、砂糖水飲水行動に生理的な TP 活性化が関与することを示唆している。 以上の結果から、線条体のドパミン放出において血管内皮の TP-eNOS 系の重要性が明らかとなった。さらにこの TP 作用は抑制性シナプス伝達や情動行動の制御に関与することが示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) ドパミンは運動や情動、注意など多様な中枢機能を司る神経修飾物質である。ドパミン放出はドパミン細胞へのシナプス入力のみならず、線条体などドパミン終末近傍でも制御されるが、その機序には不明な点が多い。トロンボキサンA₂はプロスタノイドの一種であり、G蛋白共役型受容体TPに結合して作用を発揮する。本研究では線条体のドパミン放出におけるTPの役割を解析した。まず線条体へのTP作動薬の局所投与により細胞外ドパミン濃度が上昇することを脳微小透析法により示した。さらに電気刺激による線条体スライスからのドパミン放出もTP刺激により増大した。一方NMDAとアセチルコリン (ACh) によるドパミン放出はTP欠損で減弱した。すなわちTP活性化は線条体のドパミン放出を促進する。TPの免疫染色を行ったところ、線条体のTP発現は血管内皮に特異的に検出された。血管内皮のTPが一酸化窒素NO合成を促すとの報告からNOの関与を調べたところ、NMDA/Achによるドパミン放出はNO合成酵素阻害薬により減弱し、この薬理作用はTPや内皮型NO合成酵素eNOSの欠損により消失した。この結果はTPによるドパミン放出増強にeNOS依存的なNO合成が関与することを示唆する。このTP作用に合致し、TP作動薬はドパミンD2様受容体を介し線条体中型有棘細胞の抑制性後シナプス入力を抑制した。さらにドパミン依存的な報酬指向行動である砂糖水飲水に生理的なTP活性化が関与することをTP欠損マウスとTP阻害薬により示した。 以上の研究は血管内皮のトロンボキサン受容体 TP-NO 合成系を介した線条体局所のドパミン放出促進とその機能的意義の解明に貢献し、ドパミンに関わる高次脳機能の理解と精神疾患、神経変性疾患の創薬に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成23年10月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			