

氏 名	きた おか し ほ 北 岡 志 保
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1954 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Prostaglandin E ₂ Acts on EP1 Receptor and Amplifies Both Dopamine D1 and D2 Receptor Signaling in the Striatum. (プロスタグランジンE ₂ はEP1受容体に作用し、線条体においてドーパミンD1およびD2受容体シグナルを増強する。)
論文調査委員	(主 査) 教 授 高 橋 良 輔 教 授 渡 邊 大 教 授 大 森 治 紀

論 文 内 容 の 要 旨

ドーパミンは運動や感情・認知の制御といった神経系の多様な機能に関与する神経伝達物質であり、G蛋白質共役受容体を介して作用を発揮する。受容体にはcAMPの産生を促進するD1、D5およびcAMPの産生を抑制するD2、D3、D4が存在する。ドーパミン作動性ニューロンは中脳の黒質緻密部や腹側被蓋野に局在し線条体や大脳皮質へ投射している。

プロスタノイドはプロスタグランジン (PG) D₂, PGE₂, PGF_{2α}, プロスタサイクリンおよびトロンボキサン A₂などからなる一群の生理活性脂質であり、標的細胞上に存在する各プロスタノイドに特異的なG蛋白質共役受容体DP, EP (EP1, EP2, EP3, EP4), FP, IP, TPを介してその作用を発揮する。これまでの研究により、EP1欠損マウスが衝動行動を示すこと、EP1欠損マウスの線条体および前頭皮質でドーパミンの代謝回転が亢進していること、EP1欠損マウスが示す衝動行動はドーパミン受容体拮抗薬によって抑制できることが明らかになっている。これらの結果はEP1のドーパミン神経系への関与を示唆している。そこで本研究では、線条体のドーパミン機能に対するEP1の役割を解析した。

線条体ニューロンの約90%は投射ニューロンであるが、これらはダイノルフィンとD1を発現しているD1ニューロンとエンケファリンとD2を発現しているD2ニューロンに大別される。EP1と各神経ペプチドとの二重染色により、EP1はどちらの投射ニューロンにも発現していることが明らかとなった。また、線条体スライスをD1およびD2受容体作動薬により刺激するとどちらでもPGE₂が産生された。このことから、線条体でのドーパミン神経伝達でPGE₂-EP1シグナルが働く可能性が示唆された。そこで、EP1欠損マウスを線条体ドーパミン神経に関与する行動実験に供した。その結果、EP1欠損マウスではコカインやD1受容体作動薬による運動量の増加や、D2受容体拮抗薬により誘導されるカタレプシーが有意に抑制されていることが明らかとなった。一方、腹側線条体でのコカイン投与前後の細胞外ドーパミン濃度や線条体でのドーパミン受容体の結合数や解離定数には変化がなかった。そこで、ドーパミンのシグナル伝達において重要な分子であるDARPP-32 (dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein of 32kDa) のThr34残基のリン酸化を指標として、ドーパミンシグナルに対するEP1の効果を検討した。D1受容体作動薬はcAMP産生を促進しDARPP-32のThr34残基のリン酸化を促進する。一方、D2受容体作動薬はcAMP産生を抑制すると同時に、細胞内カルシウム上昇によるカルシニューリンの活性化を誘導し脱リン酸化を促進する。野生型由来の線条体スライスをを用いた実験で、PGの合成阻害薬であるインドメタシンはD1受容体作動薬によるDARPP-32のリン酸化を減弱させた。さらに、EP1作動薬を加えると、インドメタシンにより減弱したDARPP-32のリン酸化が回復した。次に、野生型およびEP1欠損マウス由来の線条体スライスでD1およびD2作動薬による効果を比較した。EP1欠損マウス由来の線条体スライスではD1作動薬によるDARPP-32のリン酸化もD2作動薬による脱リン酸化も減少していた。以上の結果から、線条体でPGE₂はドーパミン受容体刺激により産生され、EP1を介してドーパミンD1およびD2シグナルを増強していると結論した。

論文審査の結果の要旨

ドーパミン (DA) は D1, D2 等の受容体に結合して運動, 感情, 認知など神経系の多様な機能を制御している。DA 神経伝達と機能発現はこれまでも様々な生理活性物質により修飾されることが知られている。本論文は, プロスタグランジン (PG) E 受容体 EP1 サブタイプ欠損マウスを用い, PGE_2 の線条体の DA 機能に対する作用を検討した。その結果, ① EP1 が線条体の D1 および D2 受容体発現ニューロンに存在すること, ② PGE_2 が DA 受容体刺激で線条体スライスで産生されること, ③ EP1 欠損マウスは, コカイン投与後の DA 濃度や線条体 D1, D2 受容体数と結合性は野生型マウスと比べ差が無いが, コカインや D1 作動薬による hyperlocomotion や D2 拮抗薬による catalepsy に対して抑制を示すこと, ④ 線条体スライスで, EP1 欠損は DARPP-32 リン酸化を指標とした D1, D2 の情報伝達を減弱し, 反対に, EP1 作動薬は D1 情報伝達を増強させること, ⑤ EP1 欠損マウスは, コカインや DA 作動薬投与に対し, *in vivo* でも DA 情報伝達の減弱を示すこと, が明らかになった。以上の結果より, PGE_2 -EP1 経路が線条体で DA 情報伝達を増強することが示唆された。

以上の研究は線条体における DA 機能の調節機構の一端を明らかとし, 神経科学の発展に寄与する所が多い。

従って, 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20年2月20日実施の論文内容とそれに関した試問を受け, 合格と認められたものである。