

氏 名 辻 武 史
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博甲第 3781 号
学位授与の日付 平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件 医学研究科生理系神経情報学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Reduction of Nuclear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Expression in Methamphetamine-Induced Neurotoxicity and Neuroprotective Effects of Ibuprofen (メタンフェタミン誘発神経毒性における核内ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 PPAR γ の発現低下とイブプロフェンの神経保護効果)

論文審査委員 教授 筒井 公子 教授 阿部 康二 准教授 高橋 英夫

学位論文内容の要旨

メタンフェタミン(METH)により誘発される線条体でのドパミン神経毒性における核内ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 γ (PPAR γ)の発現変化ならびに PPAR γ アゴニスト活性を有する薬剤投与の効果について検討した。METH (4 mg/kg \times 4 回, 2 時間毎)投与 3 日後に, 核内の PPAR γ 発現の著しい低下が認められた。METH 投与による線条体でのドパミントランスポーター陽性シグナル, PPAR γ 発現の低下ならびに活性化ミクログリア細胞の集簇は, 非ステロイド性消炎鎮痛薬であり PPAR γ リガンドであるイブプロフェン(10 mg/kg あるいは 20 mg/kg \times 4 回)を各 METH 投与 30 分前に投与することにより用量依存的に抑制された。しかし, 低・高用量のアスピリン投与はこれらの変化に対して無効であった。イブプロフェンとアスピリンいずれの投与においても, METH による体温上昇は影響されず, 線条体のシクロオキシゲナーゼの発現増加は有意に抑制された。さらに, 内在性の PPAR γ リガンドである 15d-PG J2 投与によっても同様に, METH 投与による線条体ドパミントランスポーターの低下は抑制された。METH 誘発神経毒性において PPAR γ 発現が低下していることを明らかにした。他の PPAR γ リガンドが METH 神経毒性に対し保護効果を示すという既報と考え合わせると, 本検討の結果は, METH 誘発神経毒性に対するイブプロフェンの保護効果が, 一部には抗炎症性の PPAR γ アゴニスト活性に基づくものであり, シクロオキシゲナーゼに対する抑制活性や体温低下作用によるものではないことを示唆している。

論文審査結果の要旨

本研究は, メタンフェタミン (METH) より誘発される線条体でのドパミン神経毒性における核内ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 γ (PPAR γ)への影響, ならびに PPAR γ アゴニスト活性を有する薬剤投与の効果について検討したものである。非ステロイド性消炎鎮痛薬であるイブプロフェンを METH 投与 30 分前に投与することにより用量依存的に, ドパミントランスポーター陽性シグナル低下, PPAR γ 陽性細胞数減少および活性化ミクログリア細胞の集簇抑制が観察された。しかし, アスピリン投与ではこれらの変化は見られなかった。イブプロフェン, アスピリンともに, METH による体温上昇には効果がなかったが, 線条体のシクロオキシゲナーゼの発現増加にたいしては抑制を示した。これらの結果から, METH 誘発神経毒性に対するイブプロフェンの保護効果は, 一部には抗炎症性の PPAR γ アゴニスト活性に基づくものであり, シクロオキシゲナーゼに対する抑制活性や体温低下作用によるものではない事が示唆され, 重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって, 本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。

審査概要:

学位審査において, 質問に対する回答が適切ではなかったと判断されたため, レポートの提出を求めた。提出されたレポートは本研究者が研究内容を十分理解していることを示すものであった。