

氏名	上利 崇
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 3770号
学位授与の日付	平成20年12月31日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Intrapallidal metabotropic glutamate receptor activation in a rat model of Parkinson's disease : Behavioral and histological analyses  
(代謝調節型グルタミン酸受容体アゴニストのパーキンソン病モデルラット淡蒼球投与による行動学的及び組織学的検討)

論文審査委員 教授 阿部 康二 教授 黒田 重利 准教授 浅沼 幹人

#### 学位論文内容の要旨

近年、代謝調節型グルタミン酸受容体(mGluR)はパーキンソン病治療におけるターゲットとして着目されている。我々は、淡蒼球の mGluR を活性化することがパーキンソン病モデルラットのアンフェタミン誘発回転運動にどのような影響を与えるか検討した。非選択的 mGluR アゴニストである 1-aminocyclopentane-1S,3R-dicarboxylic acid (ACPD)と選択的 I 型 mGluR アゴニストである (R,S)-3,5-dihydroxyphenylglycine (DHPG)の同側淡蒼球内投与により、アンフェタミン誘発回転運動が完全に抑制されたが、選択的 III 型 mGluR アゴニストである L(+)-2-amino-4-phosphonobutyric acid (L-AP4)投与によっては抑制されなかった。また、ACPD の淡蒼球内投与から 2、4、6、8、12 時間後はアンフェタミン誘発回転運動に対する抑制効果が続いたが、24 時間後にはその効果は消失した。さらに、ACPD あるいは DHPG 投与により、淡蒼球、視床下核、黒質網状部における *c-fos* の発現が増強された。本研究で、アンフェタミン誘発回転運動の抑制には選択的 I 型 mGluR の活性化が関与していることが示され、パーキンソン病治療に対する応用も期待される。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、淡蒼球の代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) を活性化することでパーキンソン病モデルラットのアンフェタミン誘発回転運動にどのような影響を与えるか検討したものである。非選択的 mGluRアゴニストであるACPDと選択的 I 型mGluRアゴニストであるDHPGの同側淡蒼球内投与により、アンフェタミン誘発回転運動が完全に抑制されたが、選択的 III 型 mGluR アゴニストである L-AP4 投与によっては抑制されなかった。また ACPD の淡蒼球内投与から 2、4、6、8、12 時間後はアンフェタミン誘発回転運動に対する抑制効果が続いたが、24 時間後にはその効果は消失した。さらに ACPD あるいは DHPG 投与により、淡蒼球、視床下核、黒質網状部における *c-fos* 蛋白の発現が増強された。以上より、アンフェタミン誘発回転運動の抑制には選択的 I 型 mGluR の関与が示唆され、将来的なパーキンソン病治療に対する応用も期待される。

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。