

氏名	菊岡 亮
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 6333 号
学位授与の日付	2021年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 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	Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection (アストロサイトを介したミルタザピンのドパミン神経保護効果)
論文審査委員	教授 西堀正洋 教授 阿部康二 准教授 安原隆雄

学位論文内容の要旨

我々はこれまでにセロトニン(5-HT)1A アゴニストがパーキンソン病(PD)モデルにおいて線条体アストロサイトの増殖および抗酸化因子メタロチオネイン(MT)発現を誘導し、黒質ドパミン(DA)神経保護効果を示すことを報告した。本研究では、5-HT1A アゴニスト様作用を有する抗うつ薬ミルタザピンの DA 神経保護効果について検討した。片側 PD モデルマウスへのミルタザピンの投与により、線条体アストロサイトで MT 発現が誘導され、黒質 DA 神経脱落の抑制がみられた。初代培養神経細胞、アストロサイトおよびミルタザピン処置培地を用いた検討により、ミルタザピンは中脳神経細胞を介してアストロサイトでの MT 発現を誘導し、アストロサイトから放出された MT が DA 神経保護効果を発揮することを明らかにした。これらの MT 発現、神経保護効果は 5-HT1A アンタゴニストあるいは MT 抗体により完全に打ち消された。以上の結果から、ミルタザピンが、DA 神経変性を抑制する PD 疾患修飾薬として有用である可能性とアストロサイトの 5-HT1A 受容体が PD 治療の新しい標的となりうることを示した。

論文審査結果の要旨

セロトニン(5-HT)1A アゴニストの 8-OH-PAT がパーキンソン病(PD) モデルにおいて線条体アストロサイトの増殖および抗酸化因子メタロチオネイン(MT)発現を誘導し、黒質ドパミン(DA)神経保護効果を示すことが報告されている。本研究では、 $\alpha 2$ 受容体遮断と(5-HT)1A アゴニスト様作用を有する抗うつ薬ミルタザピンの DA 神経保護効果が、6-OHDA 線条体内投与 *in vivo* マウスモデルと神経系初代培養を用いて検討された。

in vivo モデルでは、ミルタザピンの投与により、線条体アストロサイトの MT 発現誘導が生じ、同時に黒質 DA 神経脱落の抑制がみられた。*in vitro* 培養系での検討では、ミルタザピンは中脳神経細胞を介してアストロサイトの MT 発現を誘導し、アストロサイトから放出された MT が DA 神経保護効果を発揮することが明らかにされた。これらの効果は、5-HT1A 受容体遮断薬で抑制された。

以上の結果から、ミルタザピンが、DA 神経変性を抑制する PD 疾患修飾薬として有用である可能性が示され、さらにアストロサイトの 5-HT1A 受容体が PD 治療の新しい標的となりうることを示された。

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。