

氏名	磯岡 奈未
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 6120 号
学位授与の日付	令和 2 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	Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT1A receptors: possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes (ロチゴチンの 5-HT1A 受容体を介したドパミン神経保護効果： アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導の関与)
論文審査委員	教授 伊達 勲 教授 阿部康二 准教授 黒住和彦

学位論文内容の要旨

抗パーキンソン病薬ロチゴチンは、ドパミンアゴニストであるとともに、セロトニン(5-HT)1A 受容体に対するアゴニスト活性も併せ持っている。我々はこれまでに、アストロサイトの 5-HT1A 受容体刺激によるドパミン神経保護効果を報告している。本研究では、ロチゴチンのアストロサイト 5-HT1A 受容体を介したドパミン神経保護効果について、中脳神経・アストロサイト培養系およびパーキンソン病モデルマウスを用いて検討した。初代培養アストロサイトへのロチゴチン添加により、アストロサイトの増殖および抗酸化分子メタロチオネイン(MT)発現が誘導された。ロチゴチンで前処置したアストロサイトの培養液により中脳神経細胞を処置すると、6-hydroxydopamine(6-OHDA)によるドパミン神経変性が抑制された。また、6-OHDA 誘発パーキンソン病モデルマウスへのロチゴチンの皮下投与により線条体アストロサイトにおける MT 発現が誘導され、黒質ドパミン神経変性脱落が減弱された。さらに、これらアストロサイトにおける MT 発現誘導およびドパミン神経保護効果は 5-HT1A アンタゴニストの併用添加・投与により抑制された。以上の結果より、ロチゴチンはアストロサイトの 5-HT1A 受容体を介して MT 発現を誘導し、ドパミン神経保護効果を発揮すると考えられる。

論文審査結果の要旨

ロチゴチンは抗パーキンソン病薬であり、ドパミンアゴニストとしての作用に加え、セロトニン受容体に対するアゴニスト活性をもち、アストロサイトのセロトニン受容体刺激を通してドパミン神経保護効果を発揮することが想定されている。本研究ではこの点に注目し、*in vitro*および*in vivo*で検討を行った。まず*in vitro*では初代培養アストロサイトにロチゴチンをくわえることで、アストロサイトが増殖し、メタロチオネイン発現が誘導された。この培養液で中脳神経細胞を処置すると、6-hydroxydopamineによるドパミン神経変性を抑制できた。*in vivo*のパーキンソン病モデルマウスを用いた研究でも、ロチゴチンは線条体アストロサイトにメタロチオネイン発現を誘導し、ドパミン神経の脱落を抑制した。本研究では、ロチゴチンがアストロサイトのセロトニン受容体を介して*in vitro*, *in vivo*ともドパミン神経保護効果を発揮することを示した点が重要な知見であり、価値ある業績と認める。

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。