




## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1333 号	氏名	杵山 慶太
審査担当者	主査	谷脇 孝幸	
	副主査	田中 永一郎	
	副主査	小路 純央	
主論文題目： Subregion-specific regulation of dopamine D1 receptor signaling in the striatum: implication for L-DOPA-induced dyskinesia (線条体におけるドパミン D1 受容体シグナルの領域特異的な制御： L-ドパ誘発性ジスキネジアとの関連性)			

### 審査結果の要旨 (意見)

近年、線条体を詳細に大脳皮質投射/区画領域分けすることが可能になったが、各領域のドパミンシグナルとその機能は不明である。本研究ではマウス線条体を 7 つの投射/区画領域に分け、各々でのドパミンシグナルの検討を行なった。その結果、D1 受容体シグナルの反応性は領域 2-3 (吻側中間部外側部分) と領域 3 (尾側中間部) では低かった。また片側パーキンソン病モデルでの D1 受容体シグナルの反応性は、前者で増大するもの後者では低いままであり、L-ドパ誘発性ジスキネジアでの D1 受容体シグナルの反応性は、後者で増大し、この変化がジスキネジアの病態に関与していることを示した。この研究成果は線条体各領域のドパミンシグナル機能解明と、L-ドパ誘発性ジスキネジアの病態解明に大きく貢献できるものであり、学位論文として高く評価できる。

### 論文要旨

近年、大脳皮質から線条体へ投射する神経線維領域とその領域に一致する線条体特有の striosome/matrix 区画が報告され、線条体を詳細に投射/区画領域に分けることが可能になった。ドパミンは線条体中型有棘神経細胞の機能制御に重要であるが、各線条体領域のドパミンシグナルとその機能的役割は未だ不明である。本研究では、マウス線条体を 7 投射/区画領域に分画し、これらの領域よりスライスを作成してドパミンシグナルの検討を行った。ウェスタンブロット法を用いて PKA 基質タンパク質 (DARPP-32 など) のリン酸化を解析したところ、D1 受容体シグナルの反応性は領域 2-3 (吻側中間部外側部分) と領域 3 (尾側中間部) において低く、その低反応性は PDE10A とムスカリン M4 受容体によって制御されていた。片側パーキンソン病モデルでは、D1 受容体シグナルの増大が領域 2-3 を含む大部分の領域で見られたのに対し、領域 3 は低い反応性を維持していた。しかし、L-ドパ誘発性ジスキネジアでは、領域 3 における D1 受容体シグナルの増大がみられ、ジスキネジアの重症度と相関していた。以上の結果から、領域特異的な D1 受容体シグナル制御は線条体機能に重要であり、尾側中間部線条体の D1 受容体シグナルが L-ドパ誘発性ジスキネジアの病態に関与していることが示唆された。