

論文題目 視床下部オレキシンニューロンの機能維持に影響を及ぼす要因の解析

審査内容

本論文は、ナルコレプシーの病態に関与することが知られる視床下部オレキシンニューロンについて、その病態生理学的性質を解析した結果を提示している。申請者はまずラット視床下部培養組織切片を用いて、電位依存性  $\text{Na}^+$ チャネル遮断薬や高濃度  $\text{Mg}^{2+}$ の適用による神経活動の持続的な遮断が、他の神経ペプチドに影響を与えることなく、オレキシンの選択的かつ可逆的な枯渇を起こすことを新たに見出した。また、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル遮断薬や NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬を処置した場合においてもオレキシンは選択的に減少すること、 $\text{Na}^+$ チャネル遮断薬によるオレキシンの減少が NMDA の共処置により著明に抑制されることなども示し、オレキシンの発現が NMDA 受容体刺激と細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$ 流入により維持されていることを明らかにした。続いて申請者は、パーキンソン病治療薬として頻用される非麦角系ドパミン  $\text{D}_2$  受容体アゴニストの副作用とオレキシンニューロンとの関係に着目し、視床下部培養組織切片におけるロピニロールの作用を検討した。その結果、ロピニロールが可逆的にオレキシンを枯渇させることを見出した。また、このような作用がドパミン  $\text{D}_2$  受容体およびセロトニン  $5\text{-HT}_{1A}$  受容体の刺激を介した神経活動の抑制に伴って生じることも明らかにし、パーキンソン病治療薬の副作用の発現機序に関する新たな視点を提供した。最後に申請者は、特定のニューロン集団の変性・脱落が認められる諸種神経変性疾患の病態形成に関与することが示唆されている小胞体ストレスに着目し、小胞体ストレスがオレキシンニューロンに与える影響について検討した。その結果、小胞体ストレス誘導薬の適用により、視床下部培養組織切片においてオレキシンが選択的かつ速やかに枯渇すること、また小胞体ストレスが長時間持続するとオレキシンニューロンにアポトーシスが誘導されることを見出した。加えて、小胞体ストレス応答関連分子の発現変化がオレキシンニューロンにおいて特に顕著であることも見出し、オレキシンニューロンが視床下部内の他のニューロンよりも小胞体ストレスによる傷害を受けやすいことを示した。これらの知見はいずれも、病理形成と関連したオレキシンニューロンの特性を明確に示したものであり、学術的意義は大である。また申請者は、自身の研究に関連する諸分野の知識を広く有しており、その知識に基づいて綿密な研究を遂行し、これらの新知見を得るに至った。以上のことから、本申請論文は博士(薬学)の学位授与に値するものと判断された。

審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志



審査委員 環境分子保健学分野 教授 高濱 和夫



審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

