

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 林 祐新

論 文 題 目


Accumbal D2R-medium spiny neurons regulate aversive behaviors through PKA-Rap1 pathway

(側坐核ドーパミン D2 受容体-中型有棘神経細胞が PKA-Rap1 シグナル経路を介して忌避行動を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

久場博司 

名古屋大学教授

委員

永田浩一 


名古屋大学教授

委員

竹本さやか 

名古屋大学教授

指導教授

貝 瑞 弘三 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

側坐核は報酬学習や忌避学習等の情動行動学習に重要な役割を果たす。本研究では、忌避学習における側坐核ドーパミン D2 受容体発現神経細胞 (D2R-MSN) 内での PKA-Rap1 経路の役割について調べた。嫌悪刺激により PKA を介して Rap1 不活性化因子 Rap1GAP の S563 サイトでのリン酸化が亢進し、この亢進はアデノシン受容体 A2AR 阻害剤によって抑えられた。忌避学習も A2AR 阻害剤及び AAV を用いた D2R-MSN 内での PKA、Rap1、MEK の阻害によって抑えられた。更に、光操作による VTA ドーパミン神経細胞の抑制が PKA-Rap1 経路を介して忌避学習を誘導する事も見出した。以上より、D2R-MSN が A2AR-PKA-Rap1-MEK 経路を介して忌避学習を制御する事が示された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. アデノシンが様々な中枢疾患(不安、攻撃、うつ病、てんかん・痛み等)や行動機能(学習・機能、運動機能、睡眠等)において役割を果たしている事が知られている。A2AR の不活性化がうつ病の機能的アセスメントにおいて抗うつの効果を示すことも知られている。また、帯状皮質での A2AR の活性化が記憶の回復や社会認知記憶を低下する事も知られている。これらを基に、今後、情動行動学習における脳内のアデノシンやその受容体の役割について詳しく調べる必要がある。
2. ラットを用いた薬理学分析及びラット脳のマイクロダイアリシス法を用いた分析により、アデノシンの基底濃度の範囲が 25-250nM と推定されており、また、アデノシンが A2AR を持続的に活性化する事が分かっている。嫌悪刺激によってラットの側坐核での細胞外アデノシン濃度が変化しない事も報告されている。しかし、嫌悪刺激が A2AR の発現を増加する事は報告されていない。もし嫌悪刺激がアデノシンの放出に影響を与える事もなく、A2AR の発現を上げる事もなければ、D2R の不活性化のみで A2AR の下流シグナルが活性化する事が考えられる。
3. コカイン刺激が PKA を介して、報酬学習に重要なドーパミン D1 受容体発現神経細胞 (D1R-MSN) 内において Rap1GEF である Rasgrp2 のリン酸化を亢進する事を既に見出している。本研究では、嫌悪刺激によっても側坐核内で Rasgrp2 のリン酸化が亢進するかを調べた。しかし、上昇傾向は見られたが、有意差は見られなかった。嫌悪刺激による Rasgrp2 のリン酸化が弱かった理由として2つ挙げられる: 1) 嫌悪刺激が Rasgrp2 を介さずに Rap1GEF を活性化する; 2) D1R が一過性のドーパミン放出によって強く活性化されるのに対して A2AR は持続的なアデノシン放出によって弱く活性化されるので、D1R による Rasgrp2 のリン酸化亢進の度合いと A2AR によるものでは異なる。以上のことから、今後、嫌悪刺激が Rasgrp2 のリン酸化を D2R-MSN 内で亢進するかを調べる必要がある。

本研究は、負の強化学習を制御する分子機構に新たな知見を与えた。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	林 祐 新
試験担当者	主査	久場博司 	副査 ₁	永田浩一 
	副査 ₂	竹本さやか 	指導教授	貝 瑞 弘 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <p>1. アデノシンは忌避学習以外にどのような情動行動学習と関わっているのか。</p> <p>2. 光操作によるVTAドーパミン神経細胞の抑制がD2R-MSN内のPKA-Rap1-ERK シグナル経路を介して忌避学習を誘導したという事は、D2R-MSN内のPKA-Rap1-ERK シグナル経路の活性化には、嫌悪刺激によるドーパミン放出の抑制とD2Rの不活性化で十分である事を示唆する。もしそうならば、嫌悪刺激下でA2ARシグナルのPKA-Rap1-ERKシグナルへの作用が変化していない可能性がある。嫌悪刺激下におけるA2ARの活性化とD2Rの不活性化とのバランスについてどのように考えているのか。</p> <p>3. PKA はRap1活性化因子Rasgrp2のリン酸化とRap1不活性化因子Rap1GAPのリン酸化を介して効率良くRap1を活性化する事が知られている。本研究では、リン酸化したRap1GAP(pS563)のRap1活性化への影響については調べている。しかし、リン酸化したRasgrp2のRap1活性化への影響については調べていないが、今後どのように調べるのか。</p> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経情報薬理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				