

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 Md. Ali-Bin-Saifullah

論文題目

Cell type-specific activation of mitogen-activated protein kinase in D1 receptor-expressing neurons of the nucleus accumbens potentiates stimulus-reward learning in mice

(側坐核 D1 受容体発現神経細胞における分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼの細胞種特異的活性化はマウスの刺激-報酬学習を促進する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主査 委員

中村和弘 


名古屋大学教授

委員

木山博資 

名古屋大学教授

委員

門松健治 

名古屋大学教授

指導教授

山田清文 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

ドパミン (DA) シグナル伝達は、報酬関連学習において重要な役割を担っている。報酬回路に関与する脳領域の中でも側坐核 (NAc) は、情動的行動および動機づけに関与する領域である。NAc の大半は、DA D1 受容体 (D1R) および D2 受容体 (D2R) を発現する抑制性 GABA 作動性中型有棘神経細胞 (MSN) で占められている。D1R および D2R の下流で調節される主要なシグナル伝達経路の 1 つとして、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) シグナルがある。MAPK シグナル伝達の役割については多くの研究が実施されているが、パブロフおよびオペラント条件付けにおける NAc の細胞特異的な MAPK シグナル伝達については不明な点が多い。本研究では、餌報酬を用いたパブロフ型条件付け学習における NAc での MAPK シグナルの役割について検討し、以下のことを明らかにした。

1. パブロフの条件付け学習の訓練を 1 週間受けたマウスの側坐核では、リン酸化 MAPK1/3 陽性細胞が D2R-MSN よりも D1R-MSN で多く観察された。
2. D1R-MSN の MAPK シグナルの活性化はパブロフの条件付け学習を促進したが、D2R-MSN の MAPK シグナルを活性化させても報酬学習になんら影響を与えなかった。D1R-MSN の MAPK シグナルの活性化はメタンフェタミンの条件付け場所嗜好性学習を促進した。
3. これらの知見は、D1R-MSN の MAPK1/3 活性化が D1 受容体の自然報酬や薬物による報酬学習に不可欠であることを示唆した。

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対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	Md. Ali-Bin-Saifullah
試験担当者	主査	中村 和 弘	副査 ₁	木山博資
	副査 ₂	門松健治	指導教授	山田清文
(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> <ol style="list-style-type: none"> 1. パブロフの条件付け後のMSNに発現しているD1受容体とD2受容体におけるpMAPK1/3の発現の違いについて 2. D2R-MSNが活性化されたときの学習・記憶におけるMAPKシグナルの役割について 3. D1R-MSNにおけるMAPKシグナルが重要であることを裏付ける既報の有無について <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、医療薬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>				