

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 张 心健

論 文 題 目


Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons

(ドーパミンシグナルとアデノシンシグナルとのバランスは、線条体中型有棘神経細胞における PKA / Rap1 経路を制御する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

岡松 健治 

名古屋大学教授

委員

竹平 さやか 


名古屋大学教授

委員

中村 和弘 

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

線条体・側坐核はドーパミン D1 受容体 (D1R) または D2 受容体 (D2R) を発現する中型有棘神経細胞 (MSN) によって構成されている。D1R-MSN において、D1R は Gs を通じて PKA を活性化する。D2R-MSN において、D2R は Gi を通じて PKA を阻害し、アデノシン A2AR 受容体 (A2AR) は Gs を通じて PKA を活性化する。本研究は、PKA による Rap1gap セリン 563 のリン酸化を測定することで、MSN におけるドーパミン及びアデノシンシグナルを解析した。D1R アゴニストは線条体スライスおよび *in vivo* で D1R-MSN において Rap1gap リン酸化を増加させた。線条体スライスにおいて、A2AR アゴニスト CGS21680 は Rap1gap リン酸化を増加させ、D2R アゴニスト quinpirole による前処理はこの効果をブロックした。*In vivo* で D2R-MSN において、D2R 拮抗薬である eticlopride は Rap1gap リン酸化を増加させ、eticlopride の効果は A2AR 拮抗薬 SCH58261 による前処理によってブロックされた。これらの結果は、*in vivo* の D2R-MSN において基礎アデノシンによる PKA の活性化が基礎ドーパミンによって常にブロックされることを示している。我々は、D1R-MSN から D2R-MSN へ、またはその逆への活性シフトが、主にドーパミン濃度の変化に依存するというモデルを提案した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 側坐核において、PKA やその下流分子 Rap1 の活性を D1R-MSN 特異的に変化させると報酬行動が促進・抑制されることを当研究室で明らかにしている。また D2R-MSN 特異的に不活性型 PKA や不活性型 Rap1 を発現させると、忌避行動が抑制されることを当研究室で明らかにしている。よって PKA-Rap1 シグナルは側坐核 D1R-MSN や D2R-MSN において重要な役割を果たしていると考えられる。
2. アデノシンはグリア細胞と神経細胞の両方から放出される。アデノシンは虚血や酸欠の際に特に放出される。一方、A2AR の活性化に必要な基礎アデノシンは D2R-MSN 上の nucleotidase(CD73)によって合成されている。A2AR は報酬行動を司る線条体・側坐核で強く発現している。A2AR 阻害剤であるカフェイン処置すると、マウスの報酬行動が引き起こされる。線条体特異的に A2AR を knockout すると、報酬関連行動が抑制される。線条体において、アデノシン A2AR は報酬行動以外に運動機能にも関与する。
3. モデルでは、D1R (Gs) と A1R (Gi) が共に活性化した時に D1R が優位に働き、A2AR (Gs) と D2R (Gi) が共に活性化した時に D2R が優位に働くことになるがそのメカニズムは不明である。D2R の発現量が A2AR より多い一方、D1R の発現量が A1R より多い可能性が考えられる。また、A1R と D2R は両方 Gi 共役型だが、Gi への結合力が違う可能性も考えられる。

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	张 心 健
試験担当者	主査	张 心 健	副査 ₁	竹 本 さ や か
	副査 ₂	中 村 和 弘	指導教授	貝 淵 弘 三
(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. PKAがD1R-MSNとD2R-MSNの機能においてどの程度重要かについて。 2. 側坐核のアデノシンはどこからどのような時に放出されるか、また報酬系などの行動とどのように関わっているかについて。 3. モデルではD1R (Gs) とA1R (Gi) が共に活性化した時は、D1Rが優位に働き、A2AR (Gs) とD2R (Gi) が共に活性化した時はD2Rが優位に働いているが、そのメカニズムはどう考えれば良いかについて。 <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、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>				