

氏名	末 丸 純 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 1985 号
学位授与の日付	平成12年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系神経精神医学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Methamphetamine decreases calcium-calmodulin dependent protein kinase II activity in discrete rat brain regions (メタンフェタミンはラットの異なる脳部位においてカルシウムカルモジュリン依存性プロテインキナーゼIIの活性を低下させる)
論文審査委員	教授 小川 紀雄 教授 阿部 康二 教授 松井 秀樹

#### 学位論文内容の要旨

カルシウムカルモジュリン依存性プロテインキナーゼII (CaM-kinaseII) はCa<sup>2+</sup>をセカンドメッセンジャーとする細胞内情報伝達系を構成し、脳に豊富に存在する多機能性プロテインキナーゼであり、近年、逆耐性現象にCaM-kinaseIIが関与することを示唆する報告がいくつかなされている。本研究ではラット脳内でのメタンフェタミン (METH) 急性及び慢性反復投与によるCaM-kinaseII活性とCaM-kinaseII蛋白の変化を複数の脳部位にて検討した。METH急性投与では5カ所の脳部位においてCaM-kinaseII活性は3時間後をピークに有意な低下を認め、選択的D1受容体拮抗薬及び選択的NMDA受容体拮抗薬の前処置によりこの低下は抑制された。CaM-kinaseII蛋白の変化は認められなかったが、Thr<sup>286</sup>がリン酸化されたCaM-kinaseII蛋白はMETH急性投与後3時間でコントロールに比し有意な低下を認めた。METH慢性反復投与後の再チャレンジによってCaM-kinaseII活性はMETH急性投与後の活性に比べてさらに有意に低下していたが、CaM-kinaseII蛋白の変化は認められなかった。これらの結果からMETH急性投与によるCaM-kinaseII活性の低下にはドーパミンD1受容体及びNMDA受容体を介したCaM-kinaseIIの脱リン酸化反応が寄与し、またMETH慢性反復投与後の逆耐性現象の発現にCaM-kinaseIIが関与することが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

逆耐性現象へのカルシウムカルモジュリン依存性プロテインキナーゼ (CaM-kinase II) の関与を示唆する報告があるものの、関与の仕方については一定の見解がない。本研究は、逆耐性現象に関連して、メタンフェタミン (METH) 投与による CaM-kinase II 活性とCaM-kinase II タンパク質量の両方を脳部位別、経時的に、しかもサンプルの処理に充分配慮して検討したものである。その結果、METH急性投与によってCaM-kinase II 活性が低下し、METH慢性投与後の再投与でCaM-kinase II 活性がさらに著明に低下することが明らかになった。この成績は逆耐性現象の発現にCaM-kinase II 活性の低下が関与していることを明確にした価値ある業績だと認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。