

氏 名	宮 崎 育 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4090 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity is regulated by quinone formation-related molecules (メタンフェタミン誘発ドパミン神経毒性はキノン体形成関連分子により調節されている)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 松井 秀樹 助教授 氏家 寛

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

メタンフェタミン (METH) のドパミン (DA) 神経終末に対する急性毒性には、DA の自動酸化に伴う活性酸素・窒素種の生成が関与していると考えられてきた。しかし、活性酸素・窒素種の生成のみでは、DA 神経終末に比較的特異的な神経障害を十分に説明できない。これに対して、細胞質内で過剰となった遊離 DA の自動酸化により生成される DA キノンなどのキノン体生成が、DA 神経特異的酸化ストレスとして注目されている。DA キノンは様々な機能蛋白と結合しその機能を障害する。本研究では、METH による DA 神経細胞死におけるキノン体生成の関与について、METH 添加培養 DA 系神経細胞 CATH.a ならびに METH 投与マウスを用いて検討した。CATH.a 細胞では、METH (1-4 mM) 添加により細胞毒性発現と平行して濃度依存的なキノプロテイン (キノン-蛋白結合体) の増加が認められた。METH (4 mg/kg x4, i.p., 2 時間毎) 投与 3, 14 日後のマウス線条体では、ドパミントランスポーターの脱落と一致してキノプロテインの有意な増加がみられた。また、キノン還元酵素の誘導薬 BHA (25-100 μ M) 前処置により、CATH.a 細胞での METH 添加によるキノプロテイン増加および細胞毒性が濃度依存的に抑制された。さらに、DA あるいは DA キノンを速やかにメラニンに変換する酵素チロシナーゼの阻害剤を添加した細胞およびチロシナーゼ欠損マウスを用いた検討では、チロシナーゼが METH の DA 神経毒性に対して保護的に働くことを明らかにすることができた。これらの結果より、METH による急性 DA 神経毒性において、DA キノン生成が DA 神経特異的酸化ストレスとして神経障害性に働いていること、さらに METH 毒性はキノン体生成関連分子により調節されていることを明らかにした。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、メタンフェタミン (METH) のドパミン (DA) 神経終末に対する急性毒性について、遊離 DA の自動酸化による機序の可能性を、培養細胞を用いた *in vitro*、およびマウスを用いた *in vivo* の両面から検討したものである。培養 DA 系神経細胞 (CATH.a) では、METH (1-4 mM) 添加により細胞毒性発現と平行して濃度依存的なキノプロテイン (キノン-蛋白結合体) 増加が認められ、逆にキノン還元酵素の誘導薬 BHA 前処置により濃度依存的に抑制された。一方、METH 投与後のマウス線条体ではドパミントランスポーターの脱落と一致してキノプロテインの有意な増加がみられ、チロシナーゼ欠損マウスを用いた検討ではチロシナーゼが METH の DA 神経毒性に対して保護的に働くことを明らかにした。本研究により、METH による急性 DA 神経毒性においては、DA キノン生成が DA 神経特異的酸化ストレスとして細胞障害性に働いていること、METH 毒性はキノン体生成関連分子により調節されていることが明らかにされた。

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。