

氏 名	村 上 真 樹
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 5030 号
学位授与の日付	平成 26 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Neuroprotective Effects of Metallothionein Against Rotenone-induced Myenteric Neurodegeneration in Parkinsonian Mice (ロテノン誘発パーキンソン病モデルマウスにおける腸管 神経叢の神経変性に対するメタロチオネインの神経保護 効果)
論文審査委員	教授 阿部康二 教授 岡田裕之 准教授 西木禎一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

パーキンソン病では黒質線条体路の変性による運動症状に先行して腸管神経系などの末梢神経系での非運動症状が現れる。農薬ロテノンは中枢および末梢神経系でのパーキンソン病病態を再現しうる環境因子として注目されている。アストロサイトが合成・放出するメタロチオネインの神経保護作用に着目し、メタロチオネインのロテノン毒性に対する神経保護効果を、C57BL マウスとメタロチオネイン-1/2 ノックアウトマウスへのロテノン慢性皮下投与および中脳初代培養細胞への添加を行い検討した。ロテノン皮下投与により、線条体と結腸筋間神経叢において神経変性がみられ、アストロサイト活性化とメタロチオネイン増加を伴っていた。また、メタロチオネインノックアウトマウスでは野生型マウスと比べて結腸筋間神経叢の神経変性が増悪していた。さらに、メタロチオネインノックアウトマウスの中脳初代培養神経細胞におけるロテノン添加による神経毒性は、メタロチオネイン蛋白の補完により抑制された。したがって、アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現がロテノン誘発パーキンソン病病態モデルでの腸管神経叢変性に対し保護的にはたらくことが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はパーキンソン病病態を再現しうる環境因子として注目されている農薬ロテノンの薬理機序について、アストロサイトが合成ならびに放出するメタロチオネインの神経保護作用との関連において研究したものである。ロテノン毒性に対するメタロチオネインの神経保護効果を、C57BLマウスとメタロチオネイン1/2 ノックアウト (KO) マウスへのロテノン慢性皮下投与および中脳初代培養細胞への添加を行い検討した。その結果、ロテノン皮下投与により線条体と結腸筋間神経叢において神経変性がみられ、アストロサイト活性化とメタロチオネイン増加を伴っていた。またメタロチオネインKOマウスでは野生型マウスと比べて結腸筋間神経叢の神経変性が増悪していた。さらにメタロチオネインKOマウスの中脳初代培養神経細胞におけるロテノン添加による神経毒性は、メタロチオネイン蛋白の補完により抑制された。従ってアストロサイトにおけるメタロチオネイン発現がロテノン誘発パーキンソン病態モデルでの腸管神経叢変性に対し保護的に作用することが示唆された。

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。