様式９

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	乙創　第　5　号	氏　名	中澤　俊介
審査委員	主　査　笠原二郎 副　査　滝口祥令 副　査　篠原康雄		

学位論文題目

各種特異的リガンドを用いた脳内ドパミン受容体の生理機能の解析

審査結果の要旨

脳内においてドパミンは、主に中脳・視床下部を起始部として前頭皮質・大脳基底核・辺縁系・下垂体などに投射し、多彩な機能を担う重要なカテコラミン系神経伝達物質であり、その異常は統合失調症やパーキンソン病など、様々な中枢神経疾患と関連する。論文提出者は小型霊長類であるコモンマーモセットおよび齧歯類であるラットを用いて、ドパミン受容体サブタイプに選択的な各種薬物の薬効解析により、それらの受容体を介する生理機能の同定と、疾患治療薬開発に向けた基礎研究を行った。本論文第１章では、新規統合失調症治療薬ルラシドンのマーモセットにおける認知機能改善作用と、 PET を用いた D2 および 5-HT2A 受容体占有率の検討から、主に強い前者への作用と弱い後者への結合を見出し、本剤の多剤との相違点とともに D4 受容体作用の欠如を推定した。第２章では、マーモセットの注意衝動性制御が D4 受容体作動薬 Ro 10-5824 によって向上することを、行動薬理学的および脳波パワー解析によって初めて明らかにし、注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療に関して D4 受容体作動薬が有効である可能性を示唆した。第３章では、ラットの脳波および筋電図の解析から、D4 受容体が睡眠覚醒制御機構に深く関与して、その作動薬がナルコレプシーの治療薬になり得る可能性を初めて示唆した。これらの内容は、それぞれ独立した３報の論文として公刊されており、いずれも中枢神経系におけるドパミンおよびその受容体の機能と疾患治療に関して、重要な基礎的知見を与えるものである。

主査および副査は、論文申請者に対してそれぞれ面接による口頭試問を実施し、また論文内容の公開発表会および質疑応答を実施した結果、本研究論文は十分に博士論文に値すると判断した。