

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 627 号		学位申請者	貞村 祐子
審 査 委 員	主 査	武田 泰生	学 位	博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	桑木 共之	副 査	田川 義晃
	副 査	奥野 浩行	副 査	中村 雅之

FFAR1/GPR40 Contributes to the Regulation of Striatal Monoamine Releases and Facilitation of Cocaine-Induced Locomotor Activity in Mice

(FFAR1/GPR40 はマウス線条体におけるモノアミン放出の調節
およびコカイン誘発移所運動活性亢進に寄与している)

Free fatty acid receptor 1 (FFAR1) は遊離中・長鎖脂肪酸によって活性化され、膵臓の β -cell に豊富に発現する G タンパク質共役型受容体として発見 (GPR40 としても知られている) されたが、遊離中・長脂肪酸刺激によるグルコース依存性のインスリン分泌調整を介して、糖・脂質代謝の恒常性維持に関与していることが認識され、2 型糖尿病の治療標的分子として注目されている。一方で FFAR1 は中枢神経系にも発現していることが示されているが、その中枢神経系における役割は未だ不明確なところが多い。そこで、学位申請者らは中枢神経系における FFAR1 の機能解析のため、線条体のモノアミンの細胞外濃度の調整における FFAR1 の役割について検討した。また、コカインはモノアミントランスポーターの取り込みを阻害することが知られていることから、コカイン誘発移所運動活性亢進における FFAR1 の役割についての検討を行った。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) FFAR1 $^{-/-}$ マウスでは細胞外ドパミン(DA)濃度の基礎値が+/+マウスに比べ、有意に高値であった。一方で $^{-/-}$ マウスにおけるセロトニン(5-HT)遊離量は減少傾向であった。
- 2) FFAR1 の活性化は線条体における 5-HT 遊離を促進する一方、FFAR1 の抑制は 5-HT 遊離を抑制した。
- 3) コカイン投与により、FFAR1+/+マウスならびに $^{-/-}$ マウスともに移所運動活性は亢進されたが、この活性亢進は $^{-/-}$ マウスで有意に減弱していた。
- 4) 同様に、FFAR1 拮抗薬を腹腔内投与した+/+マウスにおいてもコカイン投与による移所運動活性亢進の減弱が見られた。
- 5) 定量的 PCR 法ならびに Western blot 法では DA ならびに 5-HT トランスポーターおよび D1, D2 受容体の発現レベルは FFAR1+/+ならびに $^{-/-}$ マウスの間に有意な差は見られなかった。

本研究は、これまでほとんど機能解析が行われてこなかった中枢神経系における、FFAR1 の役割について研究したものである。その結果、FFAR1 は線条体において、5-HT 遊離を緊張性(tonic)に調節していることが見出された。また、この 5-HT の遊離調節は、コカインによって誘発される自発運動活性亢進についても影響している可能性が示唆されたことから、他のコカインの薬理作用に対する FFAR1 の関与に関しても、今後の検討課題となりうることを見出した点で興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。