

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	滝 上 紘 之
主 論 文 題 名				
Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation (腹外側線条体ドパミンD2受容体陽性中型有棘神経細胞の機能不全によって意欲が低下する)				
(内容の要旨)				
<p>目的への意欲(動機付け、モチベーション)は目的へ向かうための行動を駆動する力である。一方でアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、脳梗塞など多くの脳神経疾患において、この意欲が低下する。リハビリテーションが捗らなくなり、患者の回復に悪影響を与える。</p> <p>種々の脳神経疾患において意欲低下が認められることから、意欲に対応する脳領域は広範囲に跨るのではないかと予想されてきたが、これまでの動物実験結果から、皮質線条体系が注目されるに至った。</p> <p>意欲に関わる脳領域についてより詳しく知るために、意欲低下が線条体損傷例において多く認められること、及び意欲低下が顕現する初期ハンチントン病において線条体のドパミンD2受容体陽性中型有棘神経細胞(dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons : D2-MSN)の変性が認められることに着目し、両側のD2-MSNを特異的に機能低下させる、ないしD2-MSN自体を除去することで目的への意欲が低下するかどうかを検証した。</p> <p>この検証のために、ジフテリア毒素Aサブユニット(diphtheria toxin A subunit : DTA)がD2-MSNに特異的に発現し、しかも発現の開始/停止を、食餌中にドキシサイクリン(doxycycline : DOX)を混ぜるか否かで調節可能な遺伝子改変マウスを樹立した。当該マウスにおいては、DOXが存在すると、テトラサイクリン調節性トランス活性化因子(tetracycline transactivator : tTA)を介したDTAの発現が阻害される。DOXが存在しなければ、tTAを介してDTAが発現し、D2-MSNが除去される。しかもD2-MSNの除去は腹外側線条体(ventrolateral striatum : VLS)に始まり、数週間かけて背内側線条体へと進みゆく。D2-MSN除去レベルが種々の段階に達した個体を、意欲にまつわる複数の機能ディメンジョン(目的への意欲、注意、衝動性、固執性、運動機能、食欲、等)について検討可能な各種の行動解析実験に供した結果、VLSのD2-MSNの機能が低下するか、あるいはD2-MSN自体が除去されるかすれば目的への意欲が低下した。しかも食欲や運動機能等の障害は伴わなかった。実験結果についてさらに確認するために、光遺伝学的技術を用いて、VLSのD2-MSNを、一時的な光照射によって機能低下させたり、長時間照射によって死滅させたりした。その結果、目的への意欲はそれぞれ一時的に、及び永続的に障害されるという、DTAを用いた場合と同様の結果となった。</p> <p>ハンチントン病などの神経変性疾患における意欲低下は、VLSのD2-MSN変性が主要因である可能性が示唆される。</p>				