

～公開セミナー～

『中枢神経系におけるドーパミンの機能と作用機序』

講演者 田中 智子先生

(東京大学 大学院医学系研究科 神経生理学分野)

日 時：平成 27 年 10 月 30 日 (金) 10 時～11 時 30 分

会 場：東京理科大学 野田キャンパス 総合研究棟(10 号館)2 階会議室

主 催：研究推進機構 総合研究院 戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター

【セミナー要旨】

「コカイン誘発場所嗜好性形成後の海馬におけるドーパミン D<sub>1</sub> 受容体の関与」

薬物依存の重要な問題点として、依存性薬物に関連する環境や物体などの外部刺激の提示による依存症状の再燃が挙げられる。一方、海馬領域は学習や記憶の形成に必須であり、報酬系と呼ばれる中脳ドーパミン神経系と解剖学的ならびに機能的に連結しており、報酬系の起始核である腹側被蓋野からドーパミン神経の投射を受けていることが報告されているが、あまり注目されてこなかった。我々は、再燃に深く関連する依存性薬物の報酬効果と外部刺激の連合学習に着目し、コカインによる連合学習の形成における海馬のドーパミン D<sub>1</sub> 受容体の関与を検討した。海馬におけるドーパミン D<sub>1</sub> 受容体がコカインの報酬効果と場所の連合学習の形成に関連しているかを検討するため、コカインの報酬効果と場所の連合学習を経験した群 (paired 群) と連合学習を経験しない群 (unpaired control 群) を作成して条件付け場所嗜好性試験を実施し、それぞれの群の海馬において、ドーパミン D<sub>1</sub> 受容体に関してタンパクレベルならびに mRNA レベルでの定量解析を実施した。その結果、paired 群でのみコカイン誘発場所嗜好性の形成が認められた。さらに、unpaired control 群と比較して、コカイン誘発場所嗜好性を形成した paired 群の海馬において有意なドーパミン D<sub>1</sub> 受容体タンパクレベルの増加ならびに海馬歯状回顆粒細胞層における mRNA レベルの増加が認められた。これらのことから、本研究で認められたドーパミン D<sub>1</sub> 受容体の変化は単にコカインを複数回投与したことによる生理的な反応ではなく、報酬効果と場所の連合学習の形成に特異的に関連するという可能性が示唆された。

## 「神経疾患や加齢に伴う運動・認知機能低下に対する非侵襲脳刺激治療法の開発」

Transcranial direct current stimulation (tDCS) は極性依存的に刺激電極直下の皮質細胞膜内外の電位を変化させることにより、運動認知機能や学習に影響を及ぼすと考えられている。近年、パーキンソン病などの神経・精神疾患の症状に対して改善効果が報告されており、疾患や加齢に伴う運動・認知機能低下に対する補強手段として注目されている。我々は、パーキンソン病が大脳皮質—大脳基底核ループ回路に異常をきたす神経変性疾患の一つであることを鑑み、大脳皮質への tDCS 処置が大脳基底核におけるドパミン神経に与える影響を検討した。ウレタン麻醉下において、前頭前野に cathodal または anodal tDCS を印加し、線条体における細胞外ドパミン濃度の経時的な変化を計測した。その結果、cathodal tDCS を印加した場合、線条体細胞外ドパミン濃度が有意に増加した。一方、anodal tDCS を印加しても、線条体細胞外ドパミン濃度に有意な変化は認められなかった。この結果は、細胞レベルにおいて anodal tDCS は促進、cathodal tDCS は抑制効果を持つという一般的認識では解釈が難しいと考えられる。しかしながら、これまでの報告は *in vitro* や *in vivo* でも神経活動を記録している同一細胞の樹上突起を刺激することにより引き起こされた現象であり、tDCS の基礎・臨床応用研究で認められる神経ネットワークを介して生じる遠隔効果との関連性を評価することは難しいと考えられる。そこで、経皮的に direct current を印加した場合、皮質の神経細胞の発火頻度などの興奮性がどのように変化しているかを *in vivo* multi-unit recording を用いて検討した。その結果、cathodal ならびに anodal tDCS を印加することにより、刺激電極直下の multi-unit activity の増加が認められたことから、皮質の神経活動の興奮性が増加したと考えられる。本研究を含めた新しい知見の出現により、tDCS の効果メカニズムに関し、神経ネットワークを介した実験系を用いて検証する必要があると考えられる。

コーディネーター(問合せ先)

東京理科大学 研究推進機構 総合研究院

戦略的環境次世代健康科学研究基盤センター

柳田 信也 (内線 6352)

梅澤 雅和 (内線 4651)