

京都大学	博士（医学）	氏名	谷口将之
論文題目	<p>Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice (ドパミン D1 受容体サブタイプは、急性ストレスにより誘導される内側前頭前皮質の興奮性神経細胞における樹状突起造成を誘導し、ストレス脆弱性の抑制に寄与する)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>過度のストレスやストレスの遷延化は抑うつや不安行動などの情動変容を惹き起し、うつ病などの精神疾患のリスク因子となる。これまでの研究により、マウスうつ病モデルである反復社会挫折ストレスにおいて単回ストレスは内側前頭前皮質（mPFC）に投射するドパミン系を活性化し社会忌避行動を抑制すること、反復ストレスは mPFC ドパミン系を抑制し社会忌避行動を誘導することが示されている。すなわち mPFC ドパミン系はストレス脆弱性を抑制することを示唆する。そこで本研究では、mPFC でストレス脆弱性の抑制に関与するドパミン受容体サブタイプの同定とその役割を解析した。</p> <p>まず、反復社会挫折ストレスにより社会忌避行動を示すストレス感受性群では D1 受容体が選択的に減少していることを見出した。ついで、mPFC の D1 受容体のストレス脆弱性への関与を調べるために、D1 受容体を標的とした人工マイクロ RNA を発現するアデノ随伴ウイルスを mPFC に局所注入し、mPFC での D1 受容体の発現を抑制したところ、社会忌避行動が促進された。mPFC では D1 受容体は興奮性と抑制性神経細胞の両方に発現している。単回の社会挫折ストレスでは mPFC 神経細胞に D1 依存的な ERK リン酸化が誘導されるが、このリン酸化は興奮性神経細胞でのみ観察される。また、mPFC の興奮性神経細胞で D1 受容体の発現を抑制したマウスでは社会挫折ストレスによる社会忌避行動が促進されたが、mPFC の抑制性神経細胞での D1 受容体の発現を抑制しても社会忌避行動に変化は見られなかった。これらの結果は、社会挫折ストレスによる mPFC の興奮性神経細胞での D1 受容体の活性化がストレス脆弱性を抑制することを示唆する。従来の研究では、他の反復ストレスモデルにより mPFC 神経細胞の樹状突起やスパインが退縮し、その形態変化がうつ様行動に関与することが示されてきた。反復社会挫折ストレスでもストレス感受性群で選択的に mPFC 神経細胞の樹状突起が退縮したが、この形態変化は mPFC 神経細胞の D1 受容体の発現を抑制しても変化しなかった。一方、単回の社会挫折ストレスでは mPFC 浅層の興奮性神経細胞の先端樹状突起の造成とスパイン密度の増加が観察され、この形態変化は mPFC 神経細胞の D1 受容体の発現抑制により消失した。この結果は、単回の社会挫折ストレスが D1 受容体を介して mPFC 神経細胞の樹状突起の造成を誘導することを示唆する。</p> <p>以上のことから、mPFC の興奮性神経細胞の D1 受容体は単回の社会挫折ストレスによる mPFC 神経細胞の樹状突起造成とストレス脆弱性の抑制に必須であることが示された。単回の社会挫折ストレスが D1 受容体による mPFC 興奮性神経細胞の樹状突起造成を介してストレス脆弱性を抑制する可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

社会や環境から受けるストレスは情動変容を惹き起し精神疾患のリスク因子となるが、そのメカニズムには不明な点が多い。本研究ではマウスの社会挫折ストレスモデルを用い、ストレス脆弱性の制御における内側前頭前皮質（mPFC）のドパミン受容体サブタイプとその役割を解析した。反復社会挫折ストレスでは、社会忌避行動の誘導に伴い、mPFC のドパミン D1 受容体の発現が減少した。mPFC における非選択的ならびに興奮性神経細胞選択的な D1 受容体の発現抑制は社会挫折ストレスによる社会忌避行動の誘導を促進した。単回の社会挫折ストレスは mPFC の興奮性神経細胞で D1 受容体依存的なシグナル伝達を誘導した。反復社会挫折ストレスでは、社会忌避行動の誘導に伴い、mPFC 興奮性神経細胞の樹状突起が退縮するが、この形態変化は D1 受容体の発現抑制により影響を受けなかった。一方、単回の社会挫折ストレスでは mPFC 浅層の興奮性神経細胞の先端樹状突起が D1 受容体依存的に造成した。以上より、mPFC 興奮性神経細胞の D1 受容体は単回の社会挫折ストレスによる樹状突起の造成とストレス脆弱性の抑制に重要であることが示され、急性ストレスが D1 受容体による mPFC 興奮性神経細胞の樹状突起造成を介してストレス脆弱性を抑制する可能性が示唆される。

以上の研究はストレスによる情動変容の制御機構の解明に貢献し、薬理学・神経科学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 2 月 15 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降