



審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1345 号	氏名	中村 有香里
審査担当者	主査	田中 永一郎	(印)
	副主査	鷹野 誠	(印) 
	副主査	小路 純央	(印) 
<p>主論文題目 : Dopamine D1 receptor-expressing neurons activity is essential for locomotor and sensitizing effects of a single injection of cocaine (ドーパミン D1 受容体発現ニューロンの活動はコカイン単回注射による運動および感作に不可欠である)</p>			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、コカインによる急性の運動量増加と運動感作の形成における D1 ニューロンの役割を検討しており、コカイン感作の形成には two-injection protocol が用いられている。これまでのノックアウトマウスや受容体に対する作動薬や拮抗薬を用いた研究では、ノックアウトによって生じる発達過程での代償機能や薬剤の目的とする受容体以外の受容体に対する作用を考慮する必要があったが、本研究では、DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) 技術を用いることにより、より特異的な細胞種の活動を、一時的にコントロールすることが可能となっている。D1 ニューロンの活性化を抑制することがコカイン感作の形成を抑止するとともに、一度形成されたコカイン感作を消失させることも可能であった。研究の成果は、今後のコカインを含めた依存性薬物の機序解明の一助となると考えられ、学位論文として適当と判断した。

論文要旨

コカインの薬理作用発現においてドーパミン D1 受容体は重要な役割を果たすと考えられている。そこで我々は、two-injection protocol を用い、コカインが運動に及ぼす急性作用と感作形成における D1 受容体発現細胞 (D1 ニューロン) の役割を調べた。D1 ニューロン選択的に Gi-coupled designer receptor exclusively activated by designer drugs (Gi-DREADD) を発現するダブルトランスジェニックマウスを用い、低濃度クロザピン (0.1 mg/kg) を投与することで、コカイン投与時の D1-ニューロンの活性化を抑制した。その結果、コカイン (20 mg/kg) 投与後に生じる急性期の運動量増加は抑制された。また、コカイン初回投与時に D1 ニューロンを抑制することで、2 回目 (10 日後) のコカイン投与による感作 (運動量の増加) が消失した。さらに、既に感作が成立したマウスにおいてコカイン投与と同時に D1 ニューロンを抑制すると、コカイン投与後の運動量は強く抑制された。以上より、コカインによる急性期の運動量増加、two-injection protocol によるコカイン感作の形成、既感作マウスでのコカイン感作の発現において D1 ニューロン活性化の重要性が明らかとなった。