




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1264 号	氏名	花田 雄樹
審査担当者	主査	田中 永一郎	(印) 
	副主査	谷脇 孝幸	(印) 
	副主査	森岡 基浩	(印) 
主論文題目： p11 in cholinergic interneurons of the nucleus accumbens is essential for dopamine responses to rewarding stimuli (側坐核のコリン作動性介在神経に局在する蛋白 p11 は報酬関連ドパミン神経応答に必要である)			

審査結果の要旨 (意見)

本論文は側坐核のコリン作動性介在ニューロンにおいて p11 タンパク質がアセチルコリンの放出に必要な不可欠な因子で、放出されたアセチルコリンがドパミン神経終末からのドパミン放出を促していることを、コリン作動性介在ニューロン特異的に p11 タンパク質をノックアウトおよび過剰発現させて検討した論文である。今後のうつ病研究、および薬物乱用研究に資する重要な発見であり、博士論文として適当と判断する。

論文要旨

最近の研究から側坐核(NAc)のコリン作動性介在神経(CINs)に発現する p11 が抑うつ様行動を制御するのに重要であることが示された。NAc に投射するドパミン(DA)神経は報酬関連行動を担っており、うつ病においてこれらの機能が障害されている。本研究において、NAc の CINs に局在する p11 の役割を検証した。in vivo microdialysis を用いて自由に動き回る雄マウスの NAc の細胞外 DA とアセチルコリン(ACh)を測定した。報酬刺激(コカイン, 餌, 雌マウス)によって野生型マウスの NAc の DA レベルの上昇が引き起こされた。p11 KO マウスにおいて DA 応答性は減弱(コカイン)あるいは消失(餌, 雌マウス)した。NAc でのコカインに対する DA 応答は ACh 増加を伴い、その一方、p11 KO マウスでの DA 応答性の減弱は、NAc の nAChR あるいは mAChR を活性化させることによって回復した。コリン作動性神経の p11 を選択的に欠損させたマウス(ChAT-p11 cKO マウス)では、NAc における報酬刺激に対する DA 応答性と ACh の放出が減弱し、一方、gene delivery によって CINs に p11 を過剰発現させると DA 応答性は回復した。更に、化学遺伝学的手法(DREADD)を用いることによって、p11 が報酬刺激に対する応答性において CINs の活性化に必要であることが判明した。それ故、NAc の CINs に局在する p11 は報酬刺激に対する DA 応答性を介在するこれらの神経細胞を活性化させるのに決定的に重要な役割を担っている。NAc の CINs に局在する p11 の機能不全による中脳辺縁系 DA 系の調節障害がうつ病の病態に関与している可能性が考えられる。