

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：32676

研究種目：学術研究助成基金助成金（若手研究（B））

研究期間：2011～2012

課題番号：23792133

研究課題名（和文）口腔ジスキネジア発症に関わる大脳基底核ドパミン神経機構の解明

研究課題名（英文）Research in the interaction of dopaminergic functions in the basal ganglia

研究代表者

池田 弘子（IKEDA HIROKO）

星薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70297844

研究成果の概要（和文）：本研究では口腔ジスキネジア発症に関与するとされる大脳基底核に注目し、側坐核 shell、側坐核 core、線条体腹外側部（VLS）、背側部（DS）の dopamine（DA）神経の関連性について検討した。側坐核 shell に D_{1/2} 受容体アゴニストを投与した結果、側坐核 core の DA 量は低下し、この core に D_{1/2} 受容体アンタゴニストを投与した場合には、VLS の DA 量は増加した。また、VLS への D_{1/2} 受容体アゴニストの投与は、DS の DA 量を低下させ、側坐核 shell に D_{1/2} 受容体アゴニストを投与した場合にも DS の DA 量は低下した。以上の結果から、DA 神経は、側坐核 shell—側坐核 core—VLS—DS の経路を介し生理機能を司ることが示唆された。

研究成果の概要（英文）： Central dopamine (DA) systems are key players in the cerebral organization of behavior and various diseases. We show that stimulation of DA D_{1/2} receptors in the accumbal shell decreased dorsal striatal DA efflux via a direct or indirect feed-forward loop involving shell, core, ventrolateral striatum (VLS) and dorsal striatum (DS): stimulation of D_{1/2} receptors in the shell decreased DA efflux in the core; inhibition of D_{1/2} receptors in the core increased DA efflux in the VLS, and stimulation of D_{1/2} receptors in the VLS decreased DA efflux in the DS. Finally, stimulation of D_{1/2} receptors in the shell decreased DA efflux in the DS. Thus, we provide evidence in favor of the existence of spiraling striato-nigro-striatal connections.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：歯科薬理学

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

口腔ジスキネジアは高齢者にしばしばみられる顎顔面の不随意的運動異常であり、患者の QOL を著しく低下させるのみでなく、歯科臨床においてしばしば治療の妨げとなる。この口腔ジスキネジアの発症機構には、大脳基底核機能が深く関与することが指摘されているが、その詳細は不明であり、現在有効な治療法がない。これまでに行われた様々な研究から、大脳基底核のうちドパミン神経の投射先の一つである線条体のドパミン神経機能の亢進が口腔ジスキネジアの発症に重要な役割を果たすことが示されている。しかし、線条体の機能変性が原因であると考えられるパーキンソン病に治療薬を投与した場合に、その治療効果が十分でない状態でも口腔ジスキネジアが発症することから、線条体のみでその発症機構を説明することは難しい。

申請者らは、これまでにジスキネジア研究の動物モデルとされるラットの不随意顎運動や turning behavior を指標として、もう一つのドパミン神経の投射先である側坐核が口腔ジスキネジアの発症に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた (Cools et al., Eur J Pharmacol 286, 41-47, 1995; Ikeda et al., Neuropharmacology 44, 81-87, 2003; Ikeda et al., Neuroscience 159, 974-981, 2009)。また、申請者は、側坐核からの遠心性投射系の中継点として考えられていた腹側淡蒼球、視床背内側核、脚橋被蓋核および黒質網様部の GABA 性機能が、不随意顎運動と turning behavior の発現に重要な役割を果たしていることを明らかにした (Ikeda et al., 125, 553-562, 2004; Neuroscience 159,

1200-1207, 2009; Ikeda et al., Neuroscience 167, 31-39, 2010)。しかし、これらの脳部位は、線条体からも GABA 性の投射を受け、さらには線条体のドパミン神経機構を亢進しても口腔ジスキネジアが発症することから、側坐核のドパミン神経機構と線条体のドパミン神経機能は独立したものではなく、その機能発現に関連性を有する可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、側坐核のドパミン神経機能が線条体のドパミン神経機能に影響を及ぼすか否かについて検討することを目的とした。これまでの報告から、解剖学的に側坐核は shell と core に、線条体は腹外側部と背側部とに分けられ、それぞれ異なる機能を持つ可能性が指摘されている。そこで本研究では、ドパミン神経機能を側坐核 shell、側坐核 core、線条体腹外側部、線条体背側部の 4 部位にわけ、それぞれの脳部位間の関連性について解明した。具体的には、*in vivo* microdialysis 法を用いて、①側坐核 shell と側坐核 core の関連性、②側坐核 core と線条体腹外側部との関連性、③線条体腹外側部と線条体背側部との関連性、④側坐核 shell と線条体背側部の関連性について検討した。

3. 研究の方法

ラットに麻酔を施し、Paxinos と Watson のアトラス (The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 4th edn., 1998) に従って、片側の側坐核 shell、側坐核 core、線条体腹外側部、線条体背側部にガイドカニューレを植立し、約 1 週間の回復期間を経た後、実験を行った。

実験前日に脳微小透析プローブをガイドカニューレに挿入・固定した。実験当日は脳微小透析プローブを介して各脳部位からのサンプルをリンゲル液を灌流して回収し、20分ごとのサンプル中に含まれるドパミン量を高速液体クロマトグラフと電気化学的検出器を組み合わせた装置で定量した。

ドパミン量が安定した後、ガイドカニューレを通じて片側の側坐核 shell、側坐核 core、線条体腹外側部に各薬物を投与した。薬物の注入量は 0.2 μ l となるように調整し、40 秒間かけて行った。

薬物投与後、4 時間にわたってドパミン量を測定し、薬物による各脳部位の dopamine 量の変化を経時的に測定した。

実験終了後は、ラットを安楽死させたうえ、脳を取り出し、ホルマリン液中で固定後、薄切、染色し、組織学的に薬物注入部位の位置を確認した。

4. 研究成果

①側坐核 shell と側坐核 core の関連性

これまでに申請者らは、側坐核 shell のドパミン神経機能の亢進が口腔ジスキネジアに重要な役割を果たすことを示しているの (Cools et al., Eur J Pharmacol 286, 41-47, 1995; Ikeda et al., Neuropharmacology 44, 81-87, 2003; Ikeda et al., Neuroscience 159, 974-981, 2009)、側坐核 shell のドパミン機能を亢進させる目的で、側坐核 shell にドパミン D₁ 受容体アゴニストの SKF 38393 (5 μ g) と D₂ 受容体アゴニストの quinpirole (10 μ g) を併用投与した。その結果、生理食塩液投与群と比較して、薬物投与群では、側坐核 shell と同側の側坐核 core のドパミン量が有意に低下した (Fig. 1)。この結果から、側坐核 shell のドパミン神経機能が亢進すると側

坐核 core のドパミン神経機能は低下することが明らかとなった。

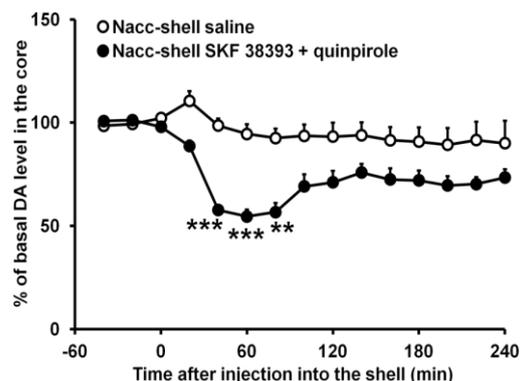


Fig. 1. Effect of SKF 38393 (5 μ g) and quinpirole (10 μ g) unilaterally injected into the nucleus accumbens shell (Nacc-shell) on dopamine (DA) efflux in the Nacc-core. The data are expressed as the mean of changes in 20 min observation periods after onset of drug injection. ** p < 0.01, *** p < 0.001 vs saline group.

②側坐核 core と線条体腹外側部との関連性

次に、側坐核 core のドパミン神経機能を低下させる目的で、側坐核 core にドパミン受容体アンタゴニストの cis-flupenthixol (1 μ g) を投与した結果、線条体腹外側部のドパミン量は有意に増加した (Fig. 2)。この結果から、側坐核 core のドパミン神経機能が低下すると線条体腹外側部のドパミン神経機能は亢進することが明らかとなった。

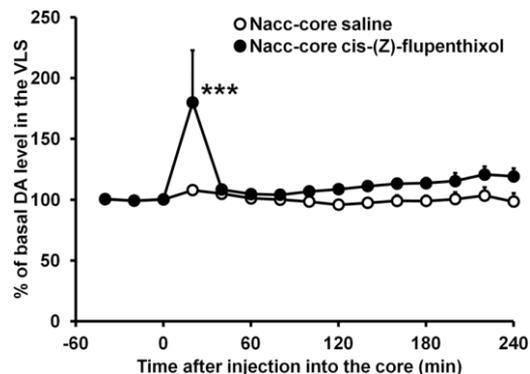


Fig. 2. Effect of cis-(Z)-flupenthixol (1 μ g) injected into the nucleus accumbens core (Nacc-core) on dopamine (DA) efflux in the ventrolateral striatum (VLS). The data are expressed as the mean of changes in 20 min observation periods after onset of drug injection. *** p < 0.001 vs saline group.

③線条体腹外側部と線条体背側部の関連性

線条体腹外側部のドパミン神経機能を亢進させる目的で、線条体腹外側部に SKF 38393 (5 μ g) と quinpirole (10 μ g) を併用投与した結果、線条体背側部のドパミン量は著明に低下した (Fig. 3)。このことから、線条体腹外側部のドパミン神経機能が亢進すると、線条体背側部のドパミン神経機能は低下することが明らかになった。

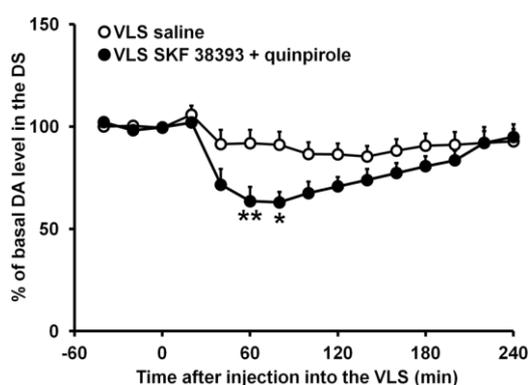


Fig. 3. Effect of SKF 38393 (5 μ g) and quinpirole (10 μ g) injected into the ventrolateral striatum (VLS) on dopamine (DA) efflux in the dorsal striatum (DS). The data are expressed as the mean of changes in 20 min observation periods after onset of drug injection. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs saline group.

④側坐核 shell と線条体背側部の関連性

最後に、側坐核 shell のドパミン神経機能の亢進が線条体背側部に与える影響について検討した。側坐核 shell に SKF 38393 (5 μ g) と quinpirole (10 μ g) を併用投与したところ、線条体背側部のドパミン量は低下した (Fig. 4)。この結果から、側坐核 shell のドパミン神経機能が亢進すると線条体背側部のドパミン神経機能は低下することが明らかになった。

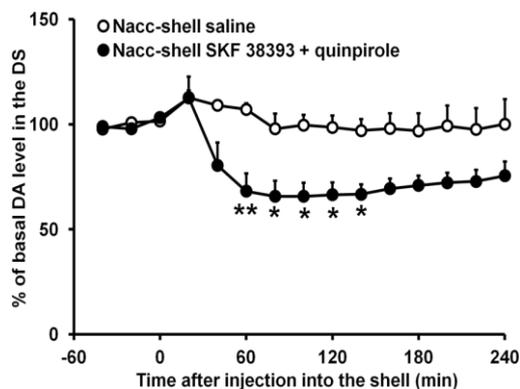


Fig. 4. Effect of SKF 38393 (5 μ g) and quinpirole (10 μ g) injected into the nucleus accumbens shell (Nacc-shell) on dopamine (DA) efflux in the dorsal striatum (DS). The data are expressed as the mean of changes in 20 min observation periods after onset of drug injection. * p < 0.05, ** p < 0.01 vs saline group.

以上の本研究の結果から、側坐核 shell のドパミン神経機能が亢進すると、側坐核 core のドパミン神経機能の低下ならびに線条体腹外側部のドパミン神経機能の亢進を介して、線条体背側部のドパミン神経機能が低下することが明らかになった。これまでに、線条体は腹側から背側へ向かって中脳を介した神経投射が存在することが報告されていることから (Haber et al., J Neurosci 20, 2369-2382, 2000)、側坐核 shell から線条体背側部への腹側被蓋野および黒質を介した神経投射が上述のドパミン神経機能に関わるものと考えられる。また、これまでに線条体のドパミン神経機能の亢進によって発症すると考えられていた口腔ジスキネジアは、線条体のみならず側坐核もその発症に関与し、側坐核は線条体の機能を調節している可能性が示された。本研究の結果は、口腔ジスキネジアにとどまらず、これまで線条体または側坐核が司るとされていた様々な生理機能が、本研究で示した側坐核 shell-側坐核 core-線条体腹外側部-線条体背側部の経路 (Fig. 5) を介している可能性を示すものである。

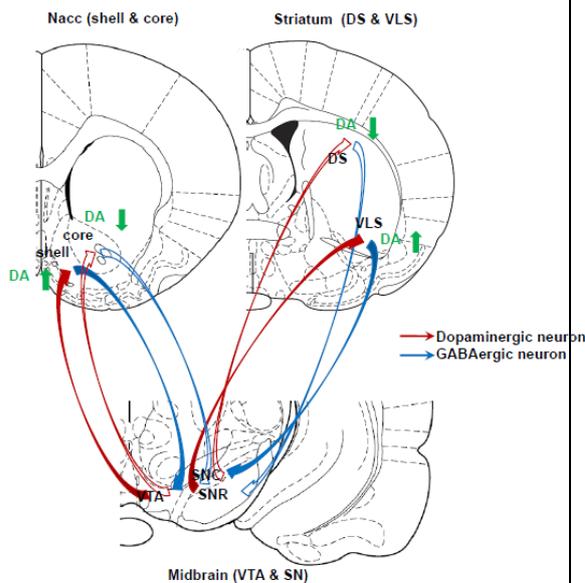


Fig. 5. Schematic representation of the present findings, including the involved pathways: simultaneous activation of dopamine (DA) D₁ and D₂ receptors in the shell of the nucleus accumbens decreases the DA efflux in the core of the nucleus accumbens that subsequently enhances the DA efflux in the ventrolateral part of the striatum (VLS) which, in turn, decreases the DA efflux in the dorsal part of the striatum (DS). VTA: ventral tegmental area; SNC: substantia nigra pars compacta; SNR: substantia nigra pars reticulata.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Ikeda H, Kamei J, Koshikawa N, Cools AR: Nucleus accumbens and dopamine-mediated turning behavior of the rat: role of accumbal non-dopaminergic receptors. *Journal of Pharmacological Sciences* 120, 152-164 (2012)
2. Ikeda H, Saigusa T, Kamei J, Koshikawa N, Cools AR: Spiraling dopaminergic circuitry from the ventral striatum to dorsal striatum is an effective

feed-forward loop. *Neuroscience* 241, 126-134 (2013)

[学会発表] (計 2 件)

1. 池田弘子、三枝 禎、亀井淳三、越川憲明、Alexander R Cools: 側坐核 shell ドパミン刺激は線条体—黒質—線条体神経回路を介して背側線条体ドパミン遊離を抑制する. 第 86 回日本薬理学会年会. 2013 年 3 月 22 日.
2. 池田弘子、三枝 禎、亀井淳三、越川憲明、Alexander R Cools: 腹側線条体から背側線条体へのフィードフォワード型ドパミン神経回路の存在. *Neuro2013*. 2013 年 6 月 20 日.

6. 研究組織

(1)研究代表者

池田 弘子 (IKEDA HIROKO)

研究者番号 : 70297844