

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06902

研究課題名(和文) D2-受容体含有中型有棘神経細胞選択的調節によるドパミン関連疾患の病態の機序解明

研究課題名(英文) The underlying mechanisms to understand the dopamine-related disease by modulation of D2-receptor containing medium spiny neurons

研究代表者

森 友久 (Mori, Tomohisa)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40366331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症あるいはパーキンソン病における薬物治療において重要とされるD2-受容体含有中型有棘神経細胞選択的調節において、同神経上に存在するD2-受容体以外のアデノシンA2a受容体、オピオイド-受容体は、この神経系を抑制的に調節するにも関わらず、D2-受容体刺激作用と比べた際に、薬理的に類似の効果と全く異なる効果を示すことが明らかとなった。即ち、D2-受容体含有中型有棘神経細胞はハブ的に作用し、多くの病態に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症ならびにパーキンソン病の治療には、D2-受容体ならびにA2a-受容体に作用する薬物が使用されてきている。本研究において、D2-受容体ならびにA2a-受容体調節によってD2-受容体含有中型有棘神経細胞を抑制的に調節したにも関わらず、明らかに異なる薬理作用を示すことが明らかとなった。以上の結果は、同神経系は、ハブの役割をしており、これらの薬物がなぜ適応が違ってくるかが説明できた。また、これらの知見は薬物に対する治療抵抗性あるいは難治性の病態を説明でき、こうした取り組みが病態の理解や今後のヘテロ受容体を介した新規薬物治療に活かされることが大きく期待される。

研究成果の概要(英文)：In the negative modulation of D2-receptor-containing medium-sized spiny neurons, which is an important region in drug treatment for schizophrenia or Parkinson's disease, D2- adenosine A2a and opioid delta-receptor ligands produce different pharmacological effects. These results suggest that D2-receptor-containing medium-sized spinous neurons is taking a role as a hub to modulate psychological effects and movement. Therefore, I expect that further understanding for D2-receptor-containing medium-sized spiny neurons may contribute to the future drug therapy in the treatment of many pathological conditions.

研究分野：神経精神薬理

キーワード：D2-受容体 パーキンソン病 統合失調症 A2a-受容体 摂取感覚効果

1. 研究開始当初の背景

ドーパミン神経系は、統合失調症、パーキンソン病ならびに薬物依存だけでなく、その他の中枢疾患にも大きな役割を果たす事が知られている。これらの機序に関し、ドーパミン D₁-受容体作動薬が、運動の亢進や精神依存に関与しているとの報告が圧倒的に多く、動物を用いた研究では、D₁-受容体およびその神経伝達に関する研究がその中心としてなされて来た。一方、D₂-受容体刺激もしくは遮断は、薬物治療における有効性/副作用に密接に関わっているものの、D₂-受容体への選択的刺激によって本質的に生体に対してどのような変化が引き起こされるのか、また、その神経ネットワークについてもほとんど議論されてきていない。

2. 研究の目的

げっ歯類に D₂-受容体作動薬もしくは拮抗薬を投与すると著明な鎮静を引き起こす。こういった行動薬理学的な問題により”D₂-受容体選択的刺激によりどのような中枢作用、特に感覚を引き起こされるかといった病態の解明の中核をなす学術的な「問い」“を明らかにする事を困難にしてきた。これらの問題を解決出来る手法として、薬物弁別法であれば、オペラント行動を用いて動物が能動的に行動するため、D₂-受容体作動薬の中枢作用を知覚(感覚)レベルで検証する事が可能となる。特に、本研究で得られる大きな成果は、これまでに明らかにされてこなかった indirect pathway に関する新知見を与えるものであり、統合失調症における幻覚の機序解明やパーキンソン病に関する病態解明といった学術的領域に留まらず、薬物治療における社会的意義も大きい。

3. 研究の方法

D₂-受容体作動薬にて弁別を獲得させたラットおよびマウスを用いて、ドーパミン受容体作動薬、幻覚誘発薬、中枢興奮薬および抑制薬などによる般化試験を行い、D₂-受容体作動薬の cue (何をもって知覚としているか)を検証する。逆に、MDMA および THC といった幻覚誘発薬で弁別を獲得させ、D₂-受容体作動薬を含むパーキンソン病治療薬との感覚上の類似性を検討する。これらの結果より D₂-受容体刺激によって得られる幻覚を含めた漠然とした(知覚)自覚効果を薬理学的に理論づける。

D₂-受容体作動薬は単独で c-fos を発現しないが、D₁-受容体作動薬との併用で c-fos の発現が上昇することが報告されている。そこで、D₂-cre マウスを用いて蛍光化された D₂-MSN あるいはその投射先が、c-fos の活性化を伴う” On cell” となるかを c-Fos-EGFP-LacZ マウスを用いて行なう。こうした過程で、ドーパミン関連疾患に関与するタンパク質を含めた新たなターゲットを同定する。可能であれば、シングル細胞解析を行い、D₂-MSN 間でのヘテロジェナイティについて検討する。計画どおりに進まない時:

D₂-MSN 以外の神経細胞の活性化が想定され、この神経細胞の解析について梶を切る。また、この解析も困難な場合、D₁/δ-受容体相互作用に関して検討を行なう (Behav Pharmacol (2006) 17:691-701 & (2008) 19:113-9)。

4. 研究成果

本研究では、ラットのドーパミン関連物質、幻覚剤、鎮静剤を用いて「D₁/D₂-受容体含有有棘神経細胞 (MSN)」相互作用をさらに検討するために、選択的ドーパミン D₂ 受容体作動薬であるキンピロールの弁別刺激効果の特徴を明らかにした。ドーパミン受容体作動薬のうち、選択的ドーパミン D₂ 受容体作動薬のみがキンピロールの弁別刺激効果に般化した。D₂-MSN に作用する可能性のある δ オピオイド受容体作動薬 SNC80 とアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬 istradefylline は、いずれもキンピロールの弁別刺激作用に般化しなかった。興味深いことに、ドーパミン D₁ 受容体拮抗薬 SCH23390 と GABA_B 受容体作動薬バクロフェンは、幻覚剤や鎮静剤では般化が認められなかったものの、キンピロールの弁別刺激効果に般化した。これらの結果は、中枢性ドーパミン D₂-受容体の刺激が明瞭な弁別刺激効果を発揮し、ドーパミン D₁-受容体の遮断と GABA_B-受容体の作動調節が、中枢性ドーパミン D₂-受容体の活性化を介して弁別刺激効果を共有する可能性を示唆している。これらの知見は、c-Fos-EGFP-LacZ マウスにおいてキンピロールおよび SCH23390 の処置によって淡蒼球の活性化細胞が同一であったことから MSN の投射は同じ神経細胞を調節することが明らかとなった。また、キンピロールの弁別刺激効果にマウスに SNC80 および istradefylline が般化しなかったことに関し、SNC80 あるいは istradefylline を反復投与し、methamphetamine の運動量に対する感作に対して比較検討したところ、istradefylline-methamphetamine 間では完全な交差逆耐性が認められ、SNC80-methamphetamine 間では部分的な交差逆耐性が観察された。一方、プレプロエンケファリンノックアウトマウスでは、METH や istradefylline ではなく、SNC80 によって生じる自発運動増加作用が劇的に抑制された。これらの知見は、D₂-MSN 上に発現している異種受容体が、D₂-MSN を相互に制御していることを示唆している。

以上のように、各薬物による D₂-MSN の抑制的調節によって類似の感覚を示さなかったものの、運動に与える薬理作用の機序は類似していることも示された。一方で、D₂-MSN はエンケファリンと GABA を含有するが、各ヘテロ受容体による D₂-MSN の抑制調節は異なる神経伝達を有することが示された。このように、D₂-MSN 上には多くのヘテロ受容体が存在し、D₂-MSN を調節しているが、同方向調節であってもその薬理学的効果は違い、介在する神経伝達物質が異なるなど、D₂-MSN はハブ的な役割を果たしており、これらの多様化した機序が病態の多様化、薬物治療における難治化あるいは治療抵抗性を生み出していると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kensuke Yamashita , Kotaro Oikawa , Yusuke Hamada , Daisuke Sato , Michiko Narita , Naoko Kuzumaki , Tomohisa Mori , Minoru Narita
2. 発表標題 Distinct role of heterogeneously expressed receptors on D2-receptor-containing medium spiny neurons in the development of behavioral sensitization induced by abused drugs
3. 学会等名 だ94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 健介、原 皆斗、高橋 巧、吾妻 弘基、成田 年、森 友久
2. 発表標題 ドパミン関連疾患を理解するための D2-受容体刺激による摂取感覚効果に関する基礎研究
3. 学会等名 第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下健介、佐藤大介、成田道子、葛巻直子、成田年、森友久
2. 発表標題 ドパミン D1/D2 受容体含有神経細胞の活性調節による弁別刺激効果発現機構の分子解析
3. 学会等名 第43 回日本生物学的精神医学会 / 第51回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------