

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20856

研究課題名（和文）内側前頭前野のドーパミンD5受容体による衝動性制御機構の解明

研究課題名（英文）Roles of dopamine D5 receptors in the medial prefrontal cortex on the control of impulsive behavior

研究代表者

笹森 瞳（Sasamori, Hitomi）

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：20911126

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：衝動性の亢進を伴う精神疾患があるが薬物治療は限られている。そこで、新規の分子標的を探索するため、D5受容体を完全に欠損させたマウス（D5KOマウス）を用いて、衝動制御におけるドーパミンD5受容体の役割を検討した。その結果、D5受容体ノックアウトによるホームケージでの活動への影響は、1日のうち特定の時間帯においてのみ、小さいながらも有意な効果が認められた。また、q-learningモデルを用いた解析では、D5KOマウスは衝動的な行動をとった後の行動適応度が低いことが明らかになった。しかし、D5KOマウスのベースラインの衝動的行動や抗衝動薬の効果は、野生型同腹子と同等であることも示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これらの結果は、D5受容体が衝動性制御に必要でないことを示すものであった。また、D5受容体の行動機能を明らかにするためには、時系列で解析することや学習過程の詳細な解析が必要であることが示された。

研究成果の概要（英文）：Major psychiatric disorders such as attention-deficit/hyperactivity disorder and schizophrenia are often accompanied by elevated impulsivity. However, anti-impulsive drug treatments are still limited. To explore a novel molecular target, we examined the role of dopamine D5 receptors in impulse control using mice that completely lack D5 receptors (D5KO mice). We also measured spontaneous activity and learning/memory ability because these deficits could confound the assessment of impulsivity. We found small but significant effects of D5 receptor knockout on home cage activity only at specific times of the day. In addition, an analysis using the q-learning model revealed that D5KO mice displayed lower behavioral adjustment after impulsive actions. However, our results also showed that baseline impulsive actions and the effects of an anti-impulsive drug in D5KO mice were comparable to those in wild-type littermates.

研究分野：神経薬理学

キーワード：衝動性 ドーパミン 内側前頭前野

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

衝動性の亢進は薬物依存、犯罪、自殺等の危険因子であり、多くの精神疾患において観察されるが、臨床で使用可能な衝動性の抑制を目的とした薬は未だに少ない。本研究の最終目的は、衝動性制御の脳内メカニズムを明らかにし、衝動性抑制薬開発への糸口を見出すことである。応募者はこれまでにノルアドレナリン再取り込み阻害薬が内側前頭前野腹側部のドパミン D1 様受容体(D1 or D5 受容体)刺激を介して衝動性を抑制するという一見理解し難い現象を見出してきた。ドパミン D1 様受容体にはドパミン D1 受容体とドパミン D5 受容体がある。ドパミン D5 受容体が高次認知機能に果たす役割は不明な部分が多いが、前頭前野においてはドパミン D5 受容体が密に発現する。そこで「内側前頭前野のドパミン D5 受容体刺激によって衝動性が抑制される」を立てて、その検証を試みる。本研究の成功は神経科学の常識を揺さぶり、脳内メカニズムに基づいた新たな創薬標的を提示するだろう。

2. 研究の目的

高い衝動性は薬物依存、犯罪、自殺等の危険因子(Kirby et al. 1999, J Exp Psychol Gen; Babinski et al. 1999, J Child Psychol Psychiatry; Corruble et al. 2003, Psychopathology)である。衝動性の亢進は注意欠如・多動性障害、強迫性障害など、多くの精神疾患において観察される(for a review, Fernando and Robbins 2011, Annu Rev Clin Psychol)。さらに上記疾患に限らず、高次脳機能障害でも衝動性の亢進は観察され(前島ら 2012, 高次脳機能研究)、患者の社会復帰を妨げている。しかし、臨床で使用可能な衝動性抑制薬は未だに少ない。これは、衝動性抑制薬を探索する上での明確な戦略がなかったことに起因すると考えた。ドパミンの衝動性に対する効果が内側前頭前野では衝動性抑制、側坐核では衝動性亢進、と逆になるという基礎研究に着目し、戦略「内側前頭前野でドパミン濃度を上昇させ、側坐核ではドパミン濃度を上昇させない薬を探索する」(Ohmura et al., 2012)を用いて衝動性抑制薬を探索し、さらに戦略を洗練化させるべく作用機序の解明も試みてきた。その中で、応募者は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチンが上記戦略に適合し、内側前頭前野腹側部のドパミン D1 様受容体刺激を介して衝動性を抑制することを見出してきた。応募者はこれまでにノルアドレナリン再取り込み阻害薬が内側前頭前野腹側部のドパミン D1 様受容体(D1 or D5 受容体)刺激を介して衝動性を抑制するという一見理解し難い現象を見出してきた。ドパミン D1 様受容体にはドパミン D1 受容体とドパミン D5 受容体がある。ドパミン D5 受容体が高次認知機能に果たす役割は不明な部分が多いが、前頭前野においてはドパミン D5 受容体が密に発現する。そこで「内側前頭前野のドパミン D5 受容体刺激によって衝動性が抑制される」を立てて、その検証を試みる。

3. 研究の方法

新規の分子標的を探索するため、D5 受容体を完全に欠損させたマウス(D5KO マウス)を用いて、衝動性制御におけるドパミン D5 受容体の役割を検討した。また、これらの欠損が衝動性の評価を混乱させる可能性があるため、自発活動や学習・記憶能力も測定した。その結果、D5 受容体ノックアウトによるホームケージでの活動への影響は、1 日のうち特定の時間帯においてのみ、小さいながらも有意な効果が認められた。また、q-learning モデルを用いた解析では、D5KO マウスは衝動的な行動をとった後の行動適応度が低いことが明らかになった。しかし、D5KO マウスのベースラインの衝動的行動や衝動性抑制薬の効果は、野生型同腹子と同等であることも示された。さらに、他の D5 受容体欠損マウスを用いた先行研究とは異なり、我々の D5KO マウスでは、運動活性の低下、ワーキングメモリ障害、重度の学習障害は観察されなかった。

4. 研究成果

これらの結果を踏まえて、薬が mPFC のドパミン D1 様受容体を刺激することによって衝動性を抑制することを示す先行研究の解釈には、少なくとも 2 つの可能性がある。まず、D5 受容体の関与が否定されている以上、ドパミン D1 受容体の方が衝動性抑制に関与している可能性がある。しかし、ドパミン D1 受容体は側坐核にも高密度に発現しており、その刺激によって衝動性が増強されるため、抗衝動薬の分子標的としては適切ではないだろう。もう一つは、これまでの研究では、SCH23390 が頻繁に使用されるドパミン D1 様受容体拮抗薬の非選択的作用が主に検討されてきたが、D1 様受容体に対する選択性は他の受容体やチャネルへの影響を完全に排除できるほど高くはないという可能性である。いずれの場合も、ドパミン D5 受容体選択的アゴニストを導入しても、現在の問題点を解決することはできなにかんがえられる。

これらの結果は、D5 受容体が衝動性制御に必要なことを示すものである。また、D5 受容体の行動機能を明らかにするためには、時系列解析や学習過程の詳細な解析が必要であることが示された。以上の結果は、下記の国際誌に掲載された。

Behavioral characteristics of dopamine D5 receptor knockout mice. Sasamori H, Asakura T, Sugiura C, Bouchekioua Y, Nishitani N, Sato M, Yoshida T, Yamasaki M, Terao A,

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sasamori Hitomi, Asakura Toshiaki, Sugiura Chiaki, Bouchekioua Youcef, Nishitani Naoya, Sato Masaaki, Yoshida Takayuki, Yamasaki Miwako, Terao Akira, Watanabe Masahiko, Ohmura Yu, Yoshioka Mitsuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Behavioral characteristics of dopamine D5 receptor knockout mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-10013-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------