

論文内容の要旨

報告番号		氏名	笹川 誉世
Long-term effects of maternal separation coupled with social isolation on reward seeking and changes in dopamine D1 receptor expression in the nucleus accumbens via DNA methylation in mice. 母子分離ストレスが報酬探索行動に及ぼす影響と側坐核におけるドーパミン D1 受容体の DNA のメチル化機構を介した発現変化について			

論文内容の要旨

虐待や育児放棄など幼少期における劣悪な養育環境への曝露は、脳の構造・機能に継続的かつ重大な影響を引き起こし、成長過程や成体期において鬱病や心的外傷後ストレス障害などの精神疾患への罹患率を高めることが報告されている。また近年、被虐待経験者において、報酬に関連した課題遂行時の脳の神経活動が低下し、報酬に対する感受性の低下が見られることが報告されている。報酬系は、嗜好性に依存した摂食行動や性行動、養育行動など様々な行動の調節にも密接に関わっており、報酬系の破綻は、薬物依存症だけでなく、摂食障害や社会的行動の異常を引き起こす原因となりうる。しかし、幼少期ストレスが報酬関連行動や報酬系に影響を及ぼす分子基盤は明らかになっていない。そこで本研究は、幼少期ストレスモデルである母子分離ストレス負荷マウスを作製し、11 週齢において条件付け場所嗜好試験を用いて、報酬探索行動への影響について検討を行った。また、報酬系神経回路として知られる中脳辺縁系ドーパミン経路に注目し、腹側被蓋野においてドーパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素の発現及び側坐核においてドーパミン受容体(D1R、D2R)の発現を Real-time PCR 及びウエスタンブロットを用いて測定した。その結果、母子分離群の雌マウスにおいて嗜好性食餌に対する報酬行動の低下と側坐核におけるドーパミン D1 受容体の発現低下が認められた。さらに、ドーパミン D1 受容体の発現変化の分子基盤を明らかにするため、プロモーター領域において DNA のメチル化状態について解析した。その結果、母子分離群の雌マウスでは対照群と比較し、プロモーター領域におけるメチル化の増加が認められた。また、雄マウスについては、報酬行動やドーパミン受容体の発現に母子分離による変化は認められなかった。これらのことより、雌マウスにおいて母子分離は、エピジェネティックな DNA のメチル化を介して、側坐核のドーパミン D1 受容体の発現低下を引き起こし、報酬探索行動の異常を惹起することが示唆された。本研究は、幼少期における劣悪な養育環境が成長後の報酬探索行動および報酬系神経回路に影響を及ぼす分子基盤の解明に寄与し、また幼児虐待が発症要因となる精神神経疾患の予防・治療法の開発に繋がる可能性を示唆しており、有意義な研究と評価される。