



Lack of functional MHC class χ leads to altered dopamine system and ADHD-like behavior in mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-04-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 孟, 紅蕊 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2703

博士(医学) 孟 紅蕊

論文題目

Lack of functional MHC class I leads to altered dopamine system and ADHD-like behavior in mice
(マウスにおける MHC クラス I の機能阻害はドーパミン系を変化させ ADHD 様行動を惹起する)

[はじめに]

主要組織適合遺伝子複合体抗原(MHC 抗原)クラス I はほぼ全ての体細胞表面に発現するが、脳の細胞には発現しないと考えられてきた。最近になって、健常な脳細胞にも発現することが分り、発達期のシナプス形成や成熟後のシナプス可塑性に関与することが明らかにされつつある。中脳のドーパミン領域においても MHC クラス I が発現することから、ドーパミン機能との関連が示唆されるが、その詳細は不明である。そこで、本研究では MHC クラス I 抗原の細胞表面への発現に不可欠な分子 β 2-ミクログロブリン(β 2m)とトランスポーター 1 (TAP1) の両遺伝子を欠くマウス(β 2m^{-/-}TAP1^{-/-}, DKO)を用いて、MHC クラス I とドーパミン機能の関係について調べた。

[材料ならびに方法]

8 週齢から 12 週齢の C57BL/6 系野生型マウス(WT)および DKO マウスを用いて、(1)運動量自動測定装置による移動活動量、(2)移動活動量に及ぼすドーパミン受容体 1(D1R)アゴニスト SKF81297、ドーパミン受容体 2(D2R)アゴニスト quinpirole およびドーパミン輸送体(DAT)阻害薬コカインの効果、(3)定量的 RT-PCR 法による線条体、側坐核と中脳における D1R、D2R、チロシン水酸化酵素(TH)および DAT の mRNA の発現量、(4)インテリケージ(IntelliCage)を用いた空間課題と逆転課題による学習機能、(5)単純反応時間課題による注意機能および運動的衝動性、(6)遅延割引課題による認知的衝動性、(7)コカイン反復投与により誘発される行動感作、(8)多動、衝動性および注意機能に及ぼす注意欠陥・多動性障害(ADHD)治療薬メチルフェニデートの効果測定した。

[結果]

1. WT マウスに比べ、DKO マウスの移動活動量は夜間において有意に多かった($p<0.01$)。
2. SKF81297 とコカインの投与により、両群マウスの移動活動量は用量依存的に増加した($p<0.001$)。さらに、増加量は DKO マウスにおいて有意に大きかった($p<0.01$)。一方、quinpirole の投与により両群マウスの移動活動量は用量依存的に減少した($p<0.001$)。しかし、減少量に群間差は認められなかった。
3. D1R mRNA の発現量は、WT マウスに比べ、DKO マウスの線条体で有意に増加した($p<0.05$)。しかし、側坐核では群間差は認められなかった。D2R mRNA の発現量は、線条体と側坐核において共に群間差を生じなかった。TH mRNA の発現量は、WT マウスに比べ、DKO マウスの腹側被蓋野で有意に減少した($p<0.05$)。しかし、黒質では群間差が認められなかった。また、DAT mRNA の発現量は、DKO マウスの黒質と腹側被蓋野で共に有意に減少した($p<0.05$)。
4. 空間学習と逆転学習の成績については、DKO と WT マウスで有意差は見られなかった。

5. 一方、単純反応時間課題における両群マウスのフライング率は、遅延時間の延長と共に増加した($p<0.01$)。さらに、WT マウスに比べ、DKO マウスのフライング率は遅延時間 2 秒と 3 秒において有意に高かった($p<0.05$)。また、各遅延条件における反応潜時は、WT マウスに比べ、DKO マウスで遅れる傾向を示した。
6. 遅延割引課題における成績については、DKO と WT マウスで有意差は見られなかった。
7. コカインの反復投与により WT と DKO マウスの両群で行動感作が観察されたが、その程度は、WT マウスに比べ、DKO マウスで有意に大きかった($p<0.01$)。
8. メチルフェニデート(2.5 mg/kg)の投与により DKO マウスの多動が抑制された。また、メチルフェニデート(1.0 mg/kg)の反復投与により、単純反応課題における DKO と WT マウスのフライング率の差が消失した。さらに、両群マウスの反応潜時の差も消失した。

[考察]

$\beta 2m^{-/-}TAP1^{-/-}$ マウスにおいて、(1)多動、衝動性、不注意の行動障害が出現すること、(2)中脳ドーパミン神経系の起始核で TH と DAT の mRNA の発現が減少し、一方その投射野において DIR の mRNA の発現が増加すること、および(3)メチルフェニデートにより、上記行動障害が改善することが明らかになった。これらの結果から、MHC クラス I の機能阻害により中脳ドーパミン系構成分子の発現バランスが崩れ、人の ADHD に似た行動障害が惹起されたと考えられた。

[結論]

脳に発現する MHC クラス I は中脳ドーパミン系を介して行動機能の調節に関与することが示唆された。また、その機能阻害マウスは ADHD の有用な動物モデルとなると考えられた。