



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)

論文審査の結果の要旨

主要組織適合遺伝子複合体抗原(MHC 抗原)クラス I は、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。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二遺伝子を欠くマウス($\beta 2m^{-/-}$ 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。

成熟 C57BL/6 系野生型マウス(WT)および DKO マウスを用いて、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、D1R、D2R、チロシン水酸化酵素(TH)および DAT の mRNA の発現量、学習機能、注意機能および運動的衝動性、認知的衝動性、コカイン反復投与により誘発される行動感作、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を測定した。

$\beta 2m^{-/-}$ TAP1 $^{-/-}$ マウスにおいて、多動、衝動性、不注意の行動障害が出現すること、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 D1R の mRNA の発現が増加すること、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。

以上の結果より、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明らかになった。

審査委員会では、脳に発現する MHC クラス I が行動機能の調節に関与することを初めて明らかにした点、また、ADHD の有用な動物モデルを発見した点を高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 佐藤 康二

副査 森 則夫 副査 山田 浩平