第５領域　（公募班員）			
研究課題名	前頭前野皮質に特徴的なモノアミン神経伝達制御の認知機能障害における役割		
研究代表者名	曽良　一郎	E-mail	isora@mail.tains.tohoku.ac.jp
所属・職名	東北大学大学院医学系研究科　精神・神経生物学分野・教授		
研究分担者名	富田博秋		
分担者所属	東北大学大学院医学系研究科　精神・神経生物学分野		

研究成果報告書

前頭前野皮質に投射するドーパミン神経は大脳基底核への投射と比較して極めて少数であるにもかかわらず認知機能に重要な役割を担っていると考えられている。Prepulse Inhibition(PPI)は統合失調症において観察される認知機能障害の数少ない生理学的指標であり、動物モデルにおいてもヒトと同様な計測手法を用いることが可能である。我々は大脳基底核でのドーパミン神経伝達が過剰なドーパミントランスポーター(DAT)欠損マウスが PPI の障害を示し、選択的ノルエピネフリントランスポーター(NET)阻害剤である nisoxetine の全身投与により、DAT 欠損マウスにおける PPI の改善効果に NET が関与している可能性を見出した。また、脳内微小透析法より DAT 欠損マウスへの nisoxetine 全身投与時に前頭前野皮質において細胞外ドーパミンが顕著に上昇することを明らかにした。以上より同マウスにおける PPI の改善には前頭前野におけるドーパミンの動態が関与している可能性が考えられた。前頭前野皮質はドーパミン神経に加えてノルエピネフリン神経も投射している。また、側坐核はノルエピネフリン神経に比べドーパミン神経がより多く投射している領域であり、モノアミン取り込み阻害剤投与による PPI 障害の最も重要な部位でもある。DAT 欠損マウスにおける NET 阻害による PPI の改善に関与する脳部位および神経回路を明らかにするため、野生型あるいは DAT 欠損マウスに nisoxetine を局所投与し、PPI を測定した。脳位固定装置を用いて内側前頭前野および側座核に局所投与用カニューレを脳の左右両側に挿入し、カニューレ挿入の PPI への影響を調べたところ、野生型あるいは DAT 欠損マウスにおいて前頭前野皮質・側坐核ともにカニューレ挿入の手術前後で PPI に影響は見られなかった。その上で側坐核へ nisoxetine (4, 16 micro g/micro l) を局所投与したところリンゲル液投与時と比較して DAT 欠損マウスの PPI に変化は見られず、有意差は認められなかった。一方、前頭前野皮質への nisoxetine 局所投与ではリンゲル液投与時と比べ、4 micro g/micro l の濃度においてプレパルス 3, 6, 12 dB のいずれにおいても PPI は改善傾向を示した。前頭前野皮質では DAT の発現が少なく、より豊富に存在する NET が細胞外ドーパミン濃度を調節していると考えられている。以上の結果は前頭前野皮質では大脳基底核と異なる特徴的なモノアミン神経伝達の制御が認知機能に関与している可能性を示唆した。また、対応するモノアミン以外の他のモノアミントランスポーターによる補完的再取込みのメカニズムを解析するために免疫組織学的手法を用い、現在細胞内ドーパミンの可視化に成功し、その手技を用いて野生型および DAT 欠損マウスの前頭前野皮質における細胞内ドーパミンの局在を明らかにした。