

審査の結果の要旨

氏名 高 孔駿

動物における行動の多くは報酬あるいはその予測により誘導されている。恒常的な調節（ホメオスタシス）によっても修正を受けていることが知られている。動物の報酬志向行動は、外的な報酬の変化に加えて、空腹や水分不足などの体内状態の変化によっても常に影響を受けている。このような行動調節の仕組みを解明することは、判断決定の機構を理解するために不可欠である。これまでの研究から、中脳辺縁系のドーパミン作動性ニューロン群と報酬志向行動の関連性が示唆されている。本論文においては、この行動調節の仕組みを明らかにするため、マウスの飲水行動を題材にして、欲求に関連した視点からの研究が実施された。

本研究においては、3種類の遺伝子コンストラクトを用いて正常レベルの約50%、ドーパミンが合成できるマウス(DSIマウス)を作出することが出来ている。この条件下において、飲水行動中の報酬志向行動におけるドーパミンの役割を解明した。このDSIマウスにおいては、これまでに作出されたDDマウスとは異なり個体の生存のためにL-DOPAを必要としないため、生理的条件に近い状態でドーパミンの欠乏(あるいは低下)の影響とドーパミン受容体シグナリングによる機能回復について研究をすることが可能になった。本論文では、D1アゴニストがドーパミン分泌の低下により抑制状態にある飲水へのモチベーション(渇きに対する検知力または報酬の喜び効果)を回復させることを示した。一方で、D2/3アゴニストは飲水行動へのモチベーション(誘因動機及び報酬の喜び効果)をさらに低下させた。DDマウスの場合、ドーパミン放出の量が極端に制限されているため、D2/3アゴニストの投与によって、逆に飲水行動へのモチベーションが回復することが示されている。一般的に、臨床の現場などにおいて、D1アゴニストは活性化の方へ働くのに対し、D2アゴニストは抑制的に作用するとされており、DSIマウスで得られた知見は、臨床的な事柄と整合性が付いている。

以上の理由から、本研究で得られた成果(D1アゴニストによるモチベーションの回

復)は、ドーパミン不足による疾患(神経性無食欲症)の治療にも貢献できると考えられる。新しい種類の D1 アゴニストである A68930 は、ドーパミン分泌障害のために抑制された報酬志向行動(渇水時の飲水行動)を回復させた。ドーパミン作動薬に関して、臨床の現場においては D1 作動薬が投薬されるケースは少なく、ropinirole など D2/3 アゴニストが汎用されているが、D1 アゴニストの有用性について、新たな光を当てることができたと思われる。また、老化によりドーパミンの産生量が約半分になることも示されている。

本論文では、第 1 章において、報酬志向行動におけるドーパミンの役割を調べるために、ドーパミン産生が約半分に抑えられた新しいタイプのトランスジェニックマウス(DSI)の作出ならびにこのマウスの基本的な性質についての研究結果が掲載されている。また、第 2 章においては、DSI マウスの報酬志向行動における D1 タイプドーパミン受容体の役割を明確にすることが出来ている。加えて、加齢によりドーパミンの産生量が約半分になることが、他者の論文で示されていることから、この第 2 章で得られた結果は、加齢による脳機能の変化を反映した研究結果であるとみなすことができた。ユニークなトリプルトランスジェニックマウスを用いることによって得られた初めての結果であり、世界的に見てもインパクトがある。また、第 3 章においては、行動経済学の視点からドーパミンの役割を分析した研究である。ドーパミンの枯渇やアンタゴニスト投与によって、低労力傾向(レバーを何回も押して好物をもらうか、レバーを一回だけ押してそばにある普通の餌を食べるか)を見た場合、低労力への傾向が促進することが示されてきたが、DSI マウスとコントロールマウスとで、低労力傾向に対する応答性はほぼ均しいことが示された。DSI マウスではドーパミン産生量が半分は残っているため、影響を受けなかったとも考えられる。

なお、本論文の第 1 章、第 2 章、第 3 章は久恒辰博との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので論文提出者の寄与が十分であると判断する。よって、本論文は、博士(生命科学)の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1 7 5 0 字