

講演番号：1E3p02

講演日時：3月24日 14:01～ 1号館 E3 会場

ドーパミン D1/5 受容体による cAMP 情報伝達経路活性化を介した海馬依存性記憶制御

Regulation of hippocampus-dependent memory retrieval by dopamine D1/D5 receptors-cAMP signaling pathways

○六川 智博、長谷川 俊介、喜田 聡（東農大・応生科・バイオ）

○Tomohiro ROKUKAWA, Shunsuke HASEGAWA, Satoshi KIDA (Dep. of Bioscience, Tokyo Univ. of Agriculture)

ドーパミン情報伝達経路は快情動、報酬行動、意欲、学習と記憶形成など多岐にわたる脳機能を制御する神経伝達を担っている。一方、サーカディアンリズム産生を司る生物時計は学習・記憶能力を中心とする認知機能を制御すると考えられているが、認知機能との関連性は不明であった。我々は学習・記憶能力に対する生物時計の役割を明らかにするために、前脳特異的にドミナントネガティブ型 BMAL1(dnBMAL1)を発現する遺伝子改変マウス(dnBMAL1 マウス)を作製し、この変異型マウスの学習・記憶能力の解析を進めてきた。その結果、この変異型マウスは時間帯依存的(明期開始後 10 時間; ZT10)に海馬依存性記憶の想起障害を示したことから、海馬依存性記憶の想起が海馬生物時計によるサーカディアン制御を受けることが強く示唆された。さらに、この変異型マウス海馬のトランスクリプトーム解析結果の Gene Set Enrichment 解析により、dnBMAL1 マウス海馬では、G タンパク質共役型受容体群と cAMP 情報伝達因子群の発現が異常を示すことが示された。この結果に基づいた定量的 RT-PCR 解析からアデニル酸シクラーゼ 1(AC1)、AKAP5、ドーパミン受容体 D1R 及び D5R の mRNA 量が顕著に低下していることが明らかとなった。これらの結果に一致して、dnBMAL1 マウス海馬では cAMP 量も低下していることも明らかとなり、海馬では、dnBMAL1 の発現によって D1/5R による cAMP 産生が低下していることが強く示唆された。そこで、本研究では、海馬依存性記憶想起に対する D1/5R による cAMP 産生の役割を明らかにすることを目的として、社会的認知記憶課題を用いた行動薬理的解析を行った。その結果、野生型マウスに対する D1/5R アンタゴニストの腹腔内投与は ZT4(明期開始後 4 時間)における記憶想起には影響を与えなかったものの、ZT10 における記憶想起を阻害することが示された。一方、dnBMAL1 マウスに対するロプリラムあるいは D1/5R アゴニストの腹腔内投与は ZT10 における社会的認知記憶想起の障害を改善することが示された。さらに、ZT10 において野生型マウスの海馬に cAMP 濃度上昇を誘導するロプリラムと D1/5R アンタゴニストを投与した結果、D1/5R アンタゴニストを投与した場合には腹腔内投与結果と同様に記憶想起の阻害が観察され、この D1/5R アンタゴニストによる記憶想起阻害はロプリラムの同時投与によって解消された。以上の結果から、海馬生物時計は D1/5R-cAMP 情報伝達経路を介して記憶想起を正に制御すると結論し、ドーパミン情報伝達経路が記憶想起を制御することが初めて明らかとなった。

memory, dopamine, hippocampus