

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ストレス感受性を制御する前頭前皮質のドーパミン作用を担う新規分子経路の探索			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of molecular pathways underlying actions of prefrontal dopamine in regulating stress susceptibility			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)フルヤシキ	名)トモユキ	研究期間 B	2014～ 2015年
	漢字 CB	古屋敷	智之	報告年度 YR	2016年
	ローマ字 CZ	Furuyashiki	Tomoyuki	研究機関名	神戸大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		神戸大学大学院医学研究科・教授			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>社会や環境から受けるストレスはうつや不安を惹起し、精神疾患のリスク因子ともなる。ストレスによる情動変化については、げっ歯類の反復ストレスモデルを用いた研究が進められ、反復ストレスによる内側前頭前皮質の神経細胞の形態や機能の変化が情動変化に重要であることが示されている。一方で、ストレスはストレスへの抵抗性を誘導するといった有益な作用も有するが、このストレスによる抵抗性増強のメカニズムは不明である。我々はマウスの反復社会挫折ストレスモデルを用い、ストレスが内側前頭前皮質のドーパミン系を活性化してうつ様行動の一種である社会忌避行動の誘導を抑制すること、ストレスの反復により、内側前頭前皮質に投射するドーパミン神経細胞の応答性が減弱し、うつ様行動の一種である社会忌避行動が誘導されることを示した。この結果は、ストレス抵抗性の増強に内側前頭前皮質のドーパミン系が重要であることを示す。ドーパミンは D1 から D5 の 5 種のドーパミン受容体サブタイプのいずれかを介して作用を発揮する。そこで本研究では、各ドーパミン受容体サブタイプを内側前頭前皮質でノックダウンして、社会挫折ストレスによる社会忌避行動への影響を調べ、特定のドーパミン受容体サブタイプの関与を明らかにした。さらに神経細胞種選択的にこのドーパミン受容体サブタイプの発現を抑制し、内側前頭前皮質でドーパミンの作用する神経細胞種を同定した。さらに、ストレスによってこの神経細胞種の樹状突起とスパインがドーパミン受容体依存的に変化することを見出した。以上の研究成果は、ストレスがドーパミン受容体依存的な内側前頭前皮質の神経回路モデリングを介してストレス抵抗性を増強することを示唆している。</p>					
キーワード FA	ストレス	前頭前皮質	ドーパミン	神経細胞形態変化	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	論文投稿中							
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Social and environmental stress induces depression and anxiety, and is a risk factor for psychiatric disorders. Rodent studies using repeated stress models have been performed to elucidate the mechanism that underlies stress-induced emotional changes, and have found that repeated stress induces morphological and functional changes of neurons in the medial prefrontal cortex, thereby leading to the emotional changes. On the other hand, stress also induces beneficial effects, such as enhancing resilience to stress. However, its mechanism remains unknown. Using repeated social defeat stress in mice, we have previously found that stress activates the dopaminergic pathway projecting to the medial prefrontal cortex, which in turn suppresses stress-induced social avoidance, one of the depressive behaviors. Repeated stress attenuates the excitability of this dopaminergic pathway, thereby leading to social avoidance. These findings indicate a role of the prefrontal dopaminergic activity in mediating stress-induced resilience. Dopamine exerts its functions through dopamine receptor subtypes. In this study, using knockdown of respective dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex, we have identified a dopamine receptor subtype which suppresses stress-induced social avoidance. We have also manipulated expression of this dopamine receptor subtype in a neuron type-specific manner, and have identified the site of its action to suppress stress-induced social avoidance. Finally, we have found that stress induces morphological changes in neurons of the medial prefrontal cortex through this dopamine receptor subtype. These studies suggest that stress induces neuronal remodeling in the medial prefrontal cortex through dopamine receptors, thereby enhancing resilience to stress.