

「研究の日」特別講演

主要組織適合遺伝子複合体クラスIの機能欠損による ドーパミン系異常と精神疾患様行動

村上 元

(医学部 教養教育)

近年になり免疫特権であると考えられていた脳にも様々な免疫分子が存在し、神経細胞特異的な機能を併せもつことが明らかにされている。特に主要組織適合遺伝子複合体クラスI (MHCI) は従来の抗原提示の機能に加え、神経回路形成において重要な働きをしている。大人の脳ではMHCIは健常状態でも神経細胞に発現し、神経細胞間の結合(神経結合)を削除する。特に発達期では神経回路形成は一旦過剰な神経結合が形成された後、不必要な神経結合が削除されることで正常な神経回路が形成されるが、MHCI機能欠損マウスでは神経結合の削除がおこなわれず過剰な神経結合が維持される¹⁾。

我々はドーパミン系に関わる遺伝子を見つけるために様々な遺伝子改変マウスを用いてドーパミン系が制御する自発的行動量を調べ、偶然にもMHCI機能欠損マウス($\beta 2M^{-/-}$ TAP1^{-/-})の自発的行動量が増加していることを発見した。そこでドーパミン系におけるMHCIの発現を調べたところ、MHCIの発現が健常状態の脳でも確認され、腹側

被蓋野ではドーパミン神経細胞、線条体側坐核ではドーパミン神経細胞の投射先である中型有棘神経細胞といったドーパミン系を構成する主要な神経細胞に発現することを明らかにした²⁻⁴⁾。このことからMHCIは健常状態の脳においてドーパミン系に関わる重要な因子であることが考えられた。そこで網羅的自動行動解析装置(Intellicage, NewBehavior)を用いて、MHCI機能欠損マウスの様々な行動を調べた結果、多動、衝動性の亢進、および注意欠如というヒト注意欠如・多動性障害(ADHD)によく似た症状を示すことがわかった³⁾。更に、ADHDの治療に用いられるメチルフェニデートを投与すると、いずれの症状も改善された。また、その分子機構を明らかにするためドーパミン系を構成するいくつかの脳部位でドーパミン関連遺伝子の発現を調べたところ、側坐核特異的にドーパミン受容体D1Rの発現が約2倍も増加していることがわかった。更に側坐核で神経活動のマーカースとして用いられるc-Fosタンパク質の発現を調べたところ、神経活動の亢進がD1Rを発現す

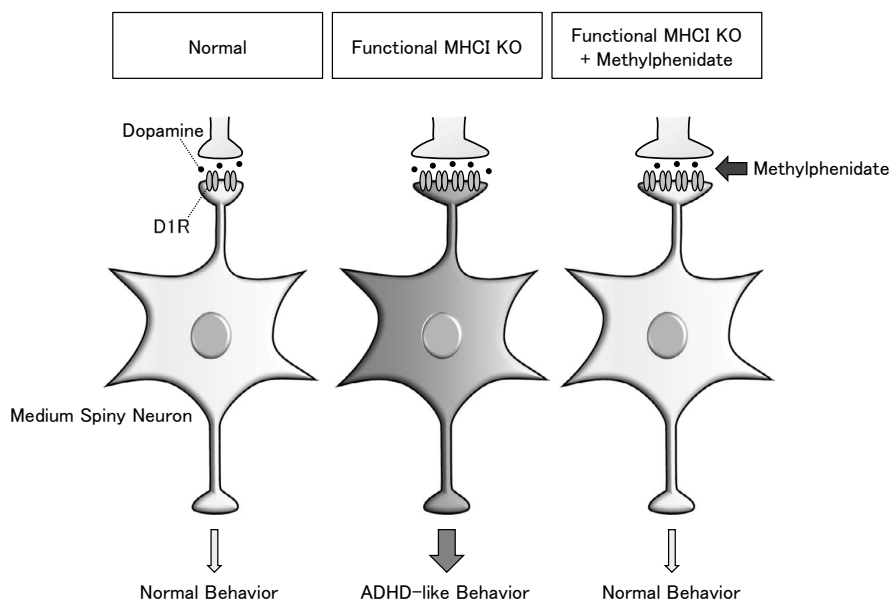


図1 左図に正常な状態を示す。MHCIの機能欠損によりドーパミン受容体D1Rの発現量が増加し、神経細胞の活動が異常に亢進し、ADHD様行動を引き起こす(中図)。メチルフェニデートを投与すると、D1Rを有する神経細胞の異常な活動が抑制され、ADHD様行動が改善される(右図)。

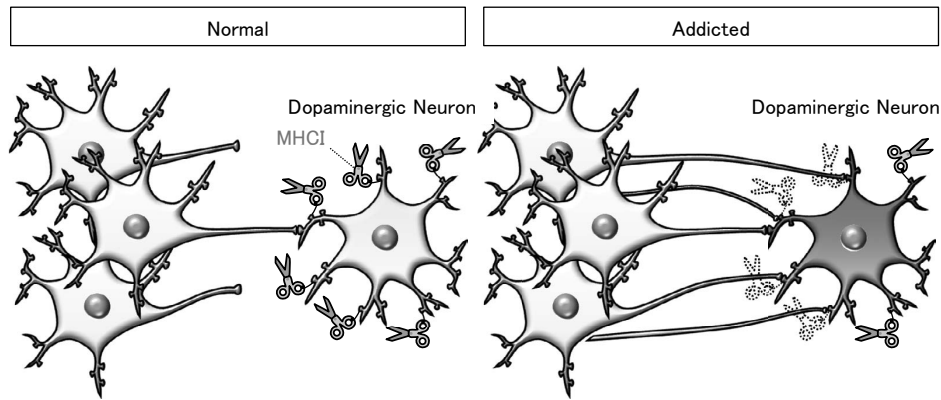


図2 薬物摂取を繰り返すことでドーパミン神経細胞における MHC I の発現が減少し、過剰な神経結合が形成されて薬物依存が引き起こされる。

る中型有棘神経細胞で確認され、D2R を発現する神経細胞では見られなかった。

健常状態では D1R と D2R を発現する中型有棘神経細胞がバランスを保つことで適切な行動調節が行われているが、MHC I 機能欠損マウスでは D1R を発現する中型有棘神経細胞への神経結合が過剰になり、神経活動が亢進してバランスが崩れる結果、ADHD 様行動が出現したと考えられる(図1)。

一方、薬物依存も報酬系であるドーパミン系の疾患であり、摂取を止めてから長期間経た後でも薬物を探索する行動を繰り返す。特にコカイン等の薬物依存は難治性の精神疾患であり、効果的な薬物療法が存在しないために再発率が極めて高い。薬物依存脳では、薬物摂取によって形成された神経結合が摂取を止めた後も長期にわたって除去されず維持されることが薬物摂取の再発機構であると考えられている。

我々は薬物依存における MHC I の働きを調べるため、MHC I 機能欠損マウスに対して薬物自己投与システムを用い、薬物依存の指標である薬物探索行動をコカインを用いて調べた⁴⁾。その結果、MHC I 機能欠損マウスが約2倍もの薬物探索行動を示すことがわかった。更に野生型マウスにおいても、コカイン摂取によって腹側被蓋野のドーパミン神経細胞特異的に MHC I の発現が持続的に減少し、薬物探索行動が繰り返されることを明らかにした。また、アデノ随伴ウイルスによりドーパミン神経細胞特異的に MHC I を強制発現させ、コカイン摂取による MHC I の減少を補うと、薬物探索行動が抑制されることを確認した。更に、その神経機構として、MHC I の欠損や減少によりドーパミン神経細胞への神経結合が増強していることを電気生理学的手法や、神経結合部の顕微観察により明らかにした。また、ドーパミン神経細胞に発現するドーパミン関連遺伝子の発現が増加していることから、ドーパミン神経細胞が活性化していることがわかった。

以上の結果から、薬物摂取がドーパミン神経細胞に発現する MHC I の持続的な減少を引き起こし、ドーパミン神経

細胞への過剰な神経結合が維持され、報酬系であるドーパミン系が持続的に活性化される結果、薬物探索行動が繰り返されることがわかった(図2)。

これらの研究は MHC I がドーパミン系に関わる重要な遺伝子であり、MHC I の異常が ADHD や薬物依存というドーパミン系の疾患につながる可能性を示している。多くの精神疾患がドーパミン系の異常に由来することを考えると、MHC I が ADHD や薬物依存以外の精神疾患にも関与する可能性が考えられる。実際に臨床研究でも統合失調症や自閉症といった発達障害の患者で MHC 遺伝子座に異常が見つかった^{5,6)}。従ってドーパミン系における MHC の機能をより明らかにしていくことで様々な精神疾患の神経機構を解明し、それ等の新規治療法の発見につながることを期待できる。

References

- 1) Huh GS, Boulanger LM, Du H, Riquelme PA, Brotz TM, Shatz CJ. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity. *Science* 2000; 290: 2155-59.
- 2) Edamura M, et al. Functional Deficiency of MHC Class I Enhances LTP and Abolishes LTD in the Nucleus Accumbens of Mice. *Plos One* 2014; 9: e107099.
- 3) Meng HR, et al. Functional MHC I deficiency induces ADHD-like symptoms with increased dopamine D1 receptor expression. *Brain Behav Immun* 2021; 97: 22-31.
- 4) Murakami G, et al. MHC class I in dopaminergic neurons suppresses relapse to reward seeking. *Sci Adv* 2018; 4: eaap7388.
- 5) Needleman LA, McAllister AK. The major histocompatibility complex and autism spectrum disorder. *Dev Neurobiol* 2012; 72: 1288-301.
- 6) Shi J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009.