

細胞外糖鎖修飾酵素によるドーパミンシグナル調節機構

榎 正幸

筑波大学 医学医療系 分子神経生物学グループ

【研究の背景】

ヘパラン硫酸は、細胞外マトリクスまたは細胞表面で増殖因子、サイトカイン、軸索ガイダンス分子などと相互作用することによりシグナル伝達を調節する。Sulf1 と Sulf2 は、細胞外でヘパラン硫酸の 6 位の硫酸基を加水分解することにより様々なシグナルを正または負に調節する酵素であり、癌や発生における役割は明らかにされているが、成体脳における役割はほとんど分かっていない。最近の研究により、Sulf1 がドーパミン神経の投射部位である側坐核、尾側線条体、視床室傍核、前頭前皮質に強く発現していること、ドーパミン D1 受容体 (D1R) または D2 受容体 (D2R) を発現する細胞で Sulf1 が共発現することが明らかにされた (Miya et al., 2021) が、側坐核等における Sulf1 の生理的な役割については研究されていない。

【目 的】

Sulf1 遺伝子をノックアウト (KO) したマウスを用いて、行動実験および電気生理学実験を行い、Sulf1 の役割を明らかにすることを目的とした。特に、Sulf1 を強く発現する側坐核に注目し、報酬忌避に関連した行動と側坐核ニューロンの神経伝達における役割を明らかにすることを目指した。

【方 法】

Sulf1 KO マウス、および D1R または D2R 発現細胞で Sulf1 遺伝子を破壊したコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを用いて、報酬忌避行動実験および電気生理学実験を行った。前者としては、条件付け場所嗜好性試験と受動性回避試験を行い、Sulf1 KO マウスと対照マウスで差があるかを検討した。後者としては、側坐核を含むスライス標本で中型有棘細胞からホールセルパッチクランプ法による記録を行い、ニューロンの膜特性 (静止膜電位、膜抵抗、興奮性など) が Sulf1 KO によって変化するかを調べた。次いで、興奮性シナプス後電流 (EPSC) の AMPA/NMDA 比、D1 受容体アゴニスト投与時の変化を記録し、Sulf1 KO によって変化するかを調べた。

【結 果】

条件付け場所嗜好性試験と受動性回避試験では、共同研究者である疋田貴俊教授 (大阪大学) が以前に側坐核の直接路と間接路の神経伝達を毒素を用いて可逆的に抑制した時に見られた行動異常と類似した変化が観察された。パッチクランプ記録では、基本的な膜特性に変化は無かったが、D1 受容体アゴニスト投与による EPSC の抑制が、野生型マウスと Sulf1 KO マウスで異なることが明らかになった。

【考 察】

Sulf1 を介したヘパラン硫酸の修飾がシナプス機能に重要な役割を持つことが明らかになった。しかしながら、Sulf1 KO マウスのシナプス伝達の異常がどの部位でどのようなメカニズムで生じているかは、現時点では不明である。今後、これらの点

を解明するために、更に詳細な解析を進めることが必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ドーパミンは、動機付け、強化学習、運動制御に重要な役割を担い、その異常がパーキンソン病、統合失調症、薬物依存などの病態に結びつくことから、ドーパミン神経伝達の調節機構を解明することは基礎科学的にも臨床医学的にも重要である。新規のドーパミン伝達調節機構の解明は上記疾患の治療法開発につながる可能性もある点で重要である。

【参考・引用文献】

1. Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., and Nakanishi, S. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* 66, 896–907, 2010.
2. Miya, K., Keino-Masu, K., Okada, T., Kobayashi, K., and Masu, M. Expression of heparan sulfate endosulfatases in the adult mouse brain: Co-expression of Sulf1 and dopamine D1/D2 receptors. *Frontiers in Neuroanatomy* 15, 726718, 2021.