

(第 12 号様式)

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏名 西川 裕喜

学位論文名 ドパミンはミクログリアに対する抗炎症作用を示し、
ドパミン D1 受容体アゴニストはラットせん妄モデルの
脳内炎症を改善する

学位論文の要約

この動物実験は、愛媛大学医学部の動物実験の倫理委員会によって承認されている（承認番号：05-U-42-2）。

ミクログリアは起炎症性サイトカインを分泌することで、中枢神経系における炎症の中心的役割を果たしている。この過程は神経細胞活動によって厳密に制御されており、神経伝達物質がミクログリアと神経細胞活動を結びつけている。また、せん妄の発症機序として近年脳内炎症が背景にあるとする報告が多い。我々は、神経伝達物質の一種であるドパミンと脳内炎症との関わりについて、*vitro* と *vivo* の二面から研究することにした。

まず *vitro* の研究において、我々はミクログリア初代培養細胞を使用し、ドパミン受容体 D1 (D1R) と D4R が発現し、D2R と D3R と D5R は発現していないことを確認した。また D1R 特異的なアゴニストである SKF-81297 (SKF) に反応して、培養ミクログリア細胞の cAMP 濃度の上昇を認めた。ドパミン (DA) と SKF は、リポポリサッカライド (LPS) で刺激された培養ミクログリアのインターロイキン 1 β (IL-1 β) や腫瘍壊死因子 α (TNF α) といった起炎症性サイトカインの発現を抑制した。

一方で、*vivo* の研究においては 9 から 10 週齢の雄性ラットを使用した。正常成熟ラットの前頭葉からフローサイトメトリーで分取したミクログリアには、D1R と D2R と D4R が顕著に発現していた。また、免疫組織化学においてもミクログリアには D1R が発現していることが確認された。せん妄モデルは、ラットへの LPS の腹腔内投与で確立された。このモデルは、脳波測定において睡眠と覚醒のリズムが乱れていることが判明した。また、せん妄モデルのラットの前頭葉からフローサイトメトリーで分取したミクログリアから起炎症性サイトカインが分泌されていることが判明し、炎症反応の主座と考えた。LPS 投与 21 時間後のせん妄モデルラットの前頭葉においてはドパミンが上昇した一方で、起炎症性サイトカインの TNF α は有意に抑制されていた。D1R アンタゴニストである SCH-23390 を投与すると、TNF α の発現が逆に上昇することが判明した。これらのことから、中枢神経系における内因性のドパミンが脳内炎症を抑制した可能性が示唆された。また、ドパミン前駆体の L-DOPA や SKF をせん妄モデルラットに投与することで、起炎症性サイトカインの発現を

抑制することが確認され、同時に行ったオープンフィールド試験において行動量の改善が得られた。また、D4R アンタゴニストのクロザピンを投与したところ、L-DOPA の抗炎症作用に相乗効果が得られることが判明した。cAMP 濃度を低下させる D4R の経路を拮抗することで、L-DOPA の D1R への作用が増強されたものと考えられた。

以上の結果から、D1R は LPS によって誘発された脳内炎症を抑制する点において重要な受容体であり、その意味でも D1R を発現しているミクログリアは重要な役割を果たしている。D1R アゴニストは脳内炎症を抑止するという点において、せん妄治療の可能性を秘めていると考えられる。

この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文：Yuki Nishikawa, Mohammed E.Choudhury, Kanta Mikami, Taisei Matsuura, Madoka Kubo, Masahiro Nagai, Satoru Yamagishi, Tomomi Doi, Manami Hisai, Haruto Yamamoto, Chisato Yajima, Tasuku Nishihara, Naoki Abe, Hajime Yano, Toshihiro Yorozuya, Junya Tanaka : Anti-inflammatory effects of dopamine on microglia and a D1 receptor agonist ameliorates neuroinflammation of the brain in a rat delirium model. *Neurochemistry International* DOI: 10.1016/j.neuint.2023.105479