

**Age-dependent regulation of synaptic connections by dopamine D2 receptors**

Jie-Min Jia, Jun Zhao, Zhonghua Hu, Daniel Lindberg &amp; Zheng Li

要約

ドーパミン受容体には5つのタイプがあり(D1~D5)が存在する。そのうちドーパミンD2受容体(D2R)はGタンパク質共役型受容体であり、シナプス伝達、そして学習記憶を含む様々な脳機能に重要である。D2Rの機能障害は統合失調症の治療におけるターゲットであり、統合失調症を理解する上で重要と考えられている。D2Rの増加は、統合失調症の脳内で見られ、遺伝学的な研究において細胞表面にD2Rの輸送をコントロールする *dysbindin* というタンパク質が統合失調症のリスク因子とされている。D2Rアンタゴニストは精神障害に効果があることが知られているが、統合失調症の主な症状である認知障害にはほとんど効果を示さないことや、正確なシナプス形成には認知機能に重要であるが、統合失調症の脳内では前頭前皮質や海馬での樹状突起スパイン数が減少している等の障害が起こっている。D2Rが活性化した時にはcAMP-PKA経路をネガティブに制御する等のあらゆるシグナル経路を伴うことや、海馬においてはD2Rの短時間活性はNMDA受容体を介したイオンの流入を防ぐことが知られている。このようなシナプス伝達の変化は、樹状突起スパインの構造、消失、そして形態変化のようなシナプスの形態調節を伴う。そこで今回はこのD2Rがシナプスの形態を調節しているかどうかについて明らかにすることを目的とした。

今回この論文では、マウスにおけるD2Rの活性化は、GluN2B(NMDA受容体サブユニット)とcAMP依存的メカニズムを通してスパイン数を減少させるという働きを持つ事を明らかにした。驚くことに、このような制御機構は青年期の間でのみ起こる。統合失調症リスク遺伝子 *dysbindin* の欠損マウス(sandy mice)では、青年期におけるD2Rの活性が高いことが、スパイン数の減少を引き起こすということを明らかとした。また、D2R高活性における青年期間のスパイン形成の抑制は、成体での嗅内皮質-海馬回路の相互作用や、空間学習記憶の欠落を引き起こす。これらの障害は、青年期での異常なD2R活性を抑えることで改良される可能性があり、このような青年期における治療介入は、今後、統合失調症での認知障害やスパイン形成阻害を防ぐ上で有効かもしれない。