

**【目的】** アルコール依存症は、飲酒行動に対して自己コントロールが失われた状態と定義され、アルコール過量摂取による中毒症状のみならず、高血圧、糖尿病、認知症などの多種多様な生活習慣病発症の深刻なリスク因子となる。しかし、アルコール依存症の直接的な治療薬は存在せず、認知行動療法などの心理社会的治療が一般的であるが再発率は非常に高く、有効な治療法の開発が切望されている。こうした、治療の困難さや再発率の高さには精神依存の形成が関与しており、飲酒をやめたくても自らの意志では止めることができない、『強迫性』はその主要な要素となっている。強迫性の発現には、ドパミン神経系、特に、ドパミン  $D_2$  受容体のシグナル異常の関与が示唆されているが、ドパミンシグナル異常が強迫性を引き起こすメカニズムは依然として未解明である。一方で、我々は活性酸素産生酵素の1種である NADPH オキシダーゼ 1 (NOX1) が様々な神経機能異常に関与することを報告してきた。中枢神経系においても、ドパミンシグナルの異常が関与するうつ病の病態モデル動物において、NOX1 の発現亢進が快情動の消失などのうつ病様症状の発現に寄与していることを報告していることから、NOX1 はドパミン神経系の異常に起因するその他の中枢神経症状の発現にも関与することが示唆される。そこで、本研究では、アルコール依存症をはじめ、強迫性を呈する疾患に共通するドパミン  $D_2$  受容体のシグナル異常を模した、独自の強迫性モデルマウスを用いて、強迫症状が発現する神経メカニズム、および NOX1 の関与について、検討を行った。

**【方法】** 強迫性モデルマウスは、マウスにドパミン  $D_2$  受容体のアゴニストである quinpirole (1 mg/kg) を毎日腹腔内投与することによって作製し、7~12 回の投与を受けたマウスを強迫性モデルマウスとして実験に使用した。強迫性は飼育ケージにおける自発的行動や T 字迷路を用いた逆転学習試験により評価した。電気生理学的検討には、quinpirole を 8 回投与したマウスを用い、最後の投与の翌日に、線条体や眼窩前頭皮質を含む急性単離切片を作製して whole-cell patch-clamp 法による記録を行った。

**【結果】** *Nox1* ノックアウトマウスや NOX1 阻害薬の急性投与により、quinpirole 反復投与による強迫様行動が有意に減弱した。また、強迫性モデルマウス線条体中央部において、*Nox1* 遺伝子の有意な発現上昇が認められた。電気生理学的検討から、強迫性モデルマウスでは、 $D_2$  受容体刺激時に線条体中央部の間接路中型有棘神経において、興奮性シナプスの長期増強が引き起こされており、この現象には、NOX1、および  $\beta$  アレスチンを介したシグナルが関与することを見出した。以上の結果から、*Nox1* 発現上昇に起因する、線条体におけるドパミンシグナル異常が依存症における強迫性発現に関与することが明らかとなり、アルコール依存症を始めとする様々な依存症への新規治療標的として NOX1 が有望である可能性が示唆された。

研究成果の概念図

