

平成 31 年 4 月 16 日	発表者 人見 悠毅
【Journal】 <i>Nature</i> 2019 , <i>in press</i>	
【Title】 Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA	
【Affiliation & Authors】 Johns Hopkins University School of Medicine Romain Nardou, Eastman M. Lewis, Rebecca Rothhaas, Ran Xu, Aimei Yang, Edward Boyden & Gül Dölen*	
【Abstract】 発達過程において特定の環境刺激に敏感に反応し学習する、神経回路の可塑性が高まる時期のことを臨界期という。臨界期の理解は、脳の可塑性の活発化および成熟に伴う減弱を理解するうえで重要である。また、臨界期の停止は、精神疾患の治療において脳の適応を制限することから、臨界期を再開する機構の確立が求められている。そこで本研究では、臨界期のメカニズム理解と、臨界期の再開に有効な薬剤の検証に臨んだ。まず、マウスの成熟度別社会的条件付き場所嗜好プロファイル（社会的 CPP）により、成熟度毎の社会的報酬学習能を調査した。その結果、生後 42 日をピークに社会的 CPP が高くなり、その後、成長に従い減少した。このことから、マウスにおける社会的報酬学習の臨界期は生後 42 日付近の思春期にあたる時期にあると示された。次に、社会的報酬学習と関連している、オキシトシン（OT）誘導性 long-term depression（LTD）の変化を、中枢性有棘ニューロン（MSN）の興奮性シナプス後電流（EPSC）から解析した結果、社会的 CPP と OT 誘導性 LTD は関連していた。このことから、社会的報酬学習の臨界期の確立に、OT 誘導性シナプス可塑性の調節が関与していることが示唆された。次に、(+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine（MDMA）がセロトニントランスポーターに結合し、セロトニンの再取り込みを阻害することで、脳内のセロトニン濃度を上昇させることから、MDMA による LTD 誘導能を解析した。その結果、MDMA は LTD を誘導し、本活性は OT 受容体アンタゴニスト（OTR-A）の併用により阻害されたことから、MDMA と OT による LTD 誘導のメカニズムは重複していることが示唆された。さらに、MDMA は臨界期を過ぎた生後 98 日のマウスに対し、社会性 CPP を回復させた。これらの結果から、MDMA は臨界期を再開することが示唆された。本研究で得られた知見は、社会傷害性による精神疾患の病因理解や治療において重要である。	