

特集 1 ドパミン研究の最近の展開

2. D1 および D2 ドーパミン受容体を介する神経伝達による運動制御と学習記憶の仕組みの理解

齊藤 奈英¹⁾, 板倉 誠²⁾, 田井中一貴¹⁾, Tom Macpherson³⁾, 疋田 貴俊³⁾
山口 瞬⁴⁾, 佐藤 朝子²⁾, 大久保 直²⁾, 知見 聡美⁵⁾, 南部 篤⁵⁾, 笹岡 俊邦¹⁾

抄録: ドーパミン (DA) 作動性神経伝達は、運動制御、認知、動機付け、学習記憶など広範な役割を持つ。DA は大脳基底核回路において、D1 受容体 (D1R) を介して直接路を活性化し、D2 受容体 (D2R) を介して間接路を抑制する。さらに詳細に D1R および D2R を介した DA 作動性神経伝達を理解するため、筆者らは、D1R 発現を薬物投与により可逆的に制御できるコンディショナル D1R ノックダウン (D1RcKD) マウスを作製した。このマウスを用いることにより、D1R を介する神経伝達が、大脳基底核回路の直接路の情報の流れを維持し、運動を促進することを明らかにした。また、D1R を介した DA 伝達が少なくとも部分的に大脳皮質ネットワーク内の神経活動を増加させて嫌悪記憶形成を促進することを明らかにした。本稿では筆者らのこれまでの取り組みも交え D1RcKD マウスを用いた運動制御と嫌悪記憶形成に関する研究を中心に紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (3) : 100-105, 2022

Key words : dopamine D1 receptor, dopamine D2 receptor, motor control, aversive memory, Arc, c-Fos

はじめに

7 回膜貫通型受容体であるドーパミン受容体は、G タンパク質(グアノシン三リン酸結合タンパク質)を通してシグナルを伝達する受容体であり、ドーパミン (DA) 軸索から放出された DA と結合する。ドーパミン受容体は、5 種類知られているが、その遺伝子構造や機能により、D1 様受容体と D2 様受容体に分類される。D1 様受容体には、D1 受容体 (D1R) と D5R が含まれ、D2 様受容体には、D2R, D3R, D4R が含まれる。大脳基底核の神経回路としては、ハイパー直接路、直接路、間接路の 3 つの経路があると考えられており、直接路の線条体神経細胞は D1R を、間接路の線条体神経細胞は D2R を発現していることが知られているが、D1R と D2R が伝え

る情報の機能の詳細は未だ明らかになっておらず、解明が進められている。D1R および D2R のそれぞれの機能を解析しようとする場合、もっとも重要な課題の 1 つとして、解析対象の受容体以外の受容体およびその機能に影響を及ぼさずに解析ができていくかという点が挙げられる。例えば、D1R および D2R の薬理的検証は、D1R アンタゴニストが D5R にも影響を与える。より特異的な機能解析のために、ストレート D1R ノックアウト (D1RKO) マウスやストレート D2R ノックアウト (D2RKO) マウスが作製され、機能解析が進められてきたが、これらの報告結果には一貫性がなく、マウスの遺伝的背景や実験手順が影響している可能性がある。筆者らも D1RKO, D2RKO マウスを作製し、同一条件で解析を行った¹⁸⁾。自発的運動量を野生型 (WT)

The role of dopaminergic neurotransmission via D1 and D2 receptors in motor control and aversive memory formation.

1) 新潟大学脳研究所 (〒 951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通 1-757) Nae Saito, Kazuki Tainaka, Toshikuni Sasaoka : Brain Research Institute, Niigata University. 1-757 Asahimachidori, Chuo-ku, Niigata 951-8585, Japan

2) 北里大学医学部 (〒 252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1) Makoto Itakura, Asako Sato, Tadashi Okubo : Kitasato University, School of Medicine. 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagaminara, Kanagawa 252-0374, Japan

3) 大阪大学蛋白質研究所 (〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2) Tom Macpherson, Takatoshi Hikida : Institute for Protein Research, Osaka University. 3-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

4) 岐阜大学大学院医学系研究科 (〒 501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1) Shun Yamaguchi : Graduate School of Medicine, Gifu University. 1-1 Yanagido, Gifu, Gifu 501-1194, Japan

5) 自然科学研究機構 生理学研究所 (〒 444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38) Satomi Chiken, Atsushi Nambu : National Institute for Physiological Sciences. 38 Nishigonaka, Myodajji, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan

マウスと D1RKO マウスおよび D2RKO マウスで比較すると、D1RKO マウスは運動量が多く、D2RKO マウスは運動量が少ないことがわかった。

DA は脳の発達に重要な役割を果たしており、DA シグナル伝達の変化が神経発達の機会を損なう可能性が示唆されている²⁾。出生前から出生後の発達期のマウス脳の DA 受容体 (D1R, D2R, D3R, D4R, D5R) は、mRNA 発現レベルで変化し、この発現の増減が、脳の発達に重要な役割を果たす可能性が示唆されている¹⁾。これにより、各 DA 受容体の発現バランスが脳の発達に影響を及ぼすため、D1RKO マウスおよび D2RKO マウスが、発生初期からの D1R あるいは D2R 欠損による影響により、D1R あるいは D2R を介する DA 作動性神経伝達回路が変化する可能性が考えられる¹⁹⁾。DA 受容体発現の時間経過と分布に関する全体像はまだ報告されていないものの、げっ歯類だけでなく⁴⁾ ヒトでも新生児期から成人期の間で D1R および D2R の発現分布が変化し、さらにパーキンソン病患者の成人の脳では、線条体 DA 入力減少が D1R および D2R の代償的な発現上昇につながっていることが報告されている⁹⁾。つまり、D1RKO マウスは、D2R の発現様式が変化する可能性や D2R を発現している神経細胞が影響を受けて、D2R を介した神経伝達が増強する可能性も想定される。この可能性は D2RKO マウスも同様である。

そこで、筆者らはマウスが発達期から成熟期の間で D1R の発現を可逆的に制御できるコンディショナル D1R ノックダウン (D1RcKD) マウスを開発した³⁾。このマウスは TET-OFF システムを用いており、ドキシサイクリン (Dox) 投与により D1R の発現量を抑制することができる。また、Dox の投与を中止すると D1R の発現を回復することが可能である。これにより、発達期の D1R 発現抑制の影響を最小限に抑えることが可能となる。なお、Dox 投与前の D1RcKD マウスは、D1R 過剰発現している。

1. 運動機能制御

D1R の発現を抑制する開始時期が運動量に及ぼす影響を調べるため、発生初期、発達期および成熟期に D1R の発現を抑制した場合のマウスの行動解析を行い比較した¹⁹⁾。発生初期から D1R を欠損するマウスは、D1RKO マウスを用いた。一方、生後発達期に D1R の発現抑制を開始する場合には、D1RcKD マウスに出生直後から母親の母乳経路で

Dox を投与し、成熟期に D1R の発現抑制を開始する場合には、D1RcKD マウスが成熟してから Dox を投与して、D1R の発現を抑制した。

自発的活動についてオープンフィールド試験を行ったところ、WT マウスと比較して、発達期の D1RKO マウスは運動量の亢進がみられたが、成熟期の D1RKO マウスでは同等の運動量となり、同じ発生初期からの D1R 欠損マウスでも週齢に依存した運動量の変化がみられた。また、発達期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスは、運動量の変化はなかったが、成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスは、運動量の減少がみられた。さらに、自発的運動量をホームケージアクティビティで測定すると、Dox を投与せず D1R 過剰発現の D1RcKD マウスは運動量が亢進するが、成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスは、運動量の減少がみられた³⁾。以上の結果から、D1R 抑制のタイミングが自発的運動量に影響を及ぼすことが示唆された。運動機能についてバランスビーム試験を行ったところ、D1RKO マウスは WT マウスと同等であったが、発達期および成熟期に D1R を抑制した D1RcKD マウスは、どちらも成績が低下した¹⁹⁾。また、ロタロッド試験では、成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスは成績が低下した。このことから、D1R が運動制御に関与していることが明らかとなった³⁾。また、D1RKO マウスと D1RcKD マウスの表現型の顕著な差については、D1RKO マウスでは胎児期に D1R の機能が補償されることで、発達期以降で急激に D1R を抑制した場合とは異なる運動機能制御の表現型がみられたと示唆される。

D1RcKD マウスの D1R 抑制による神経活動制御メカニズムを明らかにするため、覚醒下での神経活動を調べた³⁾。大脳皮質を電気的に刺激すると、D1R 発現が正常な場合は、大脳基底核の主な出力部である脚内核で 3 相性 (興奮 - 抑制 - 興奮) の神経活動が出力される。成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスでは、3 相性の応答のうち、2 相目の抑制の神経活動がみられなくなった。これに対して、D1R の発現が回復した状態の D1RcKD マウスの脚内核では、再び 3 相性の神経活動を示した。脚内核で見られる 2 相目の抑制の神経活動は、大脳基底核の直接路を通る神経伝達であり、運動を誘発する働きがある。以上のことから、D1R を介する情報伝達が、大脳基底核の直接路を通る神経伝達と運動制御に重要な役割を果たしていると示唆された³⁾。

2. 嫌悪学習記憶

D1R を介する情報伝達は、運動機能制御だけでなく、報酬学習や嫌悪学習にも寄与している可能性が指摘されている²⁷⁾。筆者らは、D1R を介する情報伝達が嫌悪学習時の記憶形成にどう影響するのかについて、D1RcKD マウスを用いて受動的回避試験と恐怖条件付け試験を行った²⁶⁾。恐怖条件付け試験は、文脈的恐怖記憶と聴覚的手がかりの恐怖記憶の2種類を行った。これら3つの嫌悪学習試験は、嫌悪刺激として同じ電気刺激によるフットショックを与えるが、異なる神経回路を必要とすると考えられている。受動的回避試験は、海馬だけでなく、線条体、扁桃体、皮質など複数の領域にも依存する^{11, 21, 24, 32)}。それに対して、文脈的恐怖記憶は、海馬、扁桃体、線条体および前頭前野に依存し^{6, 8, 17, 28)}、聴覚的手がかりの恐怖記憶は、扁桃体または線条体が必要であるが海馬には依存しないと報告されている^{6, 22, 23)}。

まず、成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスを用いて受動的回避試験を行ったところ、近時記憶と遠隔記憶の両方で成績の低下が認められた。D1R の発現が回復した D1RcKD マウスは受動的回避試験の成績が回復したことから、D1R を介する神経伝達が嫌悪記憶形成に重要であることが明らかとなった。*arc* 遺伝子制御下で蛍光タンパク *dVenus* を高発現させたマウスと D1RcKD マウスの複合マウスを用いて、網羅的な *Arc* 発現様式をマウスの全脳透明化により解析した。*arc* は最初期遺伝子の1つであり、その発現様式は記憶形成中に活性化されたニューロンを識別するために利用されている^{12, 20, 30)}。D1R を介する神経伝達障害は、海馬での *Arc* 発現抑制への影響は少なく、大脳皮質での影響が大きかった。つまり、D1R の発現抑制が大脳皮質における *Arc* 発現の低下に影響し、D1R を介する DA 作動性神経伝達が大脳皮質ネットワーク内の神経活動を増加させ、嫌悪記憶形成を促進する可能性が示唆された。

次に、恐怖条件付け試験を行った²⁵⁾。文脈的恐怖記憶と聴覚的手がかりの恐怖記憶の評価は、近時記憶と遠隔記憶についてそれぞれ行動解析と *c-Fos* 発現解析を行った。*c-fos* もまた最初期遺伝子の1つであり、学習や記憶の分子メカニズムに関与しており、記憶形成中に急速に発現上昇することが知られている^{5, 14, 16, 29)}。成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスは、聴覚的手がかりの恐怖記憶試験において近時記憶にも遠隔記憶にも影響を与えなかった。これは扁桃体の *c-Fos* の発現レベルが

D1R の発現によって変化しなかったことが原因の1つである可能性がある。加えて、DA ニューロンが聴覚的手がかりの恐怖記憶に影響を及ぼすという報告もあるので¹⁰⁾、D1R ではなく D2R を介した神経伝達が関与している可能性がある。対照的に、D1R が過剰発現している D1RcKD マウスは、聴覚的手がかりの恐怖記憶試験において近時記憶にも遠隔記憶にも記憶の増強効果がみられ、D1R を介する神経伝達がプラスの影響を与える可能性を示唆している。次に、文脈的恐怖記憶試験では、成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスは、近時記憶には影響がなかったが、遠隔記憶の成績が低下した。さらに、D1R の発現が回復したマウスの遠隔記憶の成績は回復した。これは近時記憶でも成績が低下した受動的回避試験とは異なる結果である。文脈的恐怖記憶試験は海馬依存の記憶形態と考えられているが、ウェスタンブロッティングでの海馬および線条体の *c-Fos* 発現レベルは嫌悪刺激による増加がみられなかった。しかし、免疫染色によって詳細に観察した結果、CA1 および CA3 において *c-Fos* の発現レベルが増加していた。ただし、WT マウスほどの増加ではなかった。この CA1 および CA3 における *c-Fos* 発現レベルの増加が、文脈的恐怖記憶の近時記憶形成に寄与した可能性がある。あるいは、文脈的恐怖記憶の近時記憶は、海馬だけでなく線条体、扁桃体、前頭前野にも関係している報告があるため、扁桃体および前頭前野の *c-Fos* 発現レベルの増加も関与している可能性がある。一方、文脈的恐怖記憶の遠隔記憶形成の低下には、海馬と線条体の *c-Fos* 発現レベルが嫌悪刺激により増加しなかったことが寄与している可能性がある。また、ストレスによる Ser187 のリン酸化の誘発が知られている synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25)³¹⁾ を解析すると、成熟期に D1R の発現を抑制した D1RcKD マウスは、観察したすべての領域で Ser187 の SNAP-25 のリン酸化レベルが刺激前であっても増加していた。D1R の発現を抑制することにより生じた刺激前からの Ser187 の SNAP-25 のリン酸化は、記憶力低下に関与している可能性がある。Ser187 の SNAP-25 のリン酸化が認知機能に影響を与えることについての報告は今のところないが、SNAP-25 の活性変化は、注意欠如多動症 (ADHD) や統合失調症などの認知障害に関連しており^{7, 15)}、記憶形成中の SNAP-25 の発現量は厳密に調整され、正常な発現レベルからの過度な逸脱が認知機能に影響を与えられている¹³⁾。今後、D1R および D2R を介する神経伝達の記憶形成メカ

ニズムを検討していくうえで、SNAP-25 および Ser187 の SNAP-25 のリン酸化の関与は、重要な研究課題となるだろう。

おわりに

DA 作動性神経伝達は運動制御や学習記憶を中心に重要な役割を果している。本稿では、D1R および D2R に着目して、それぞれの機能の理解のため、筆者らのこれまでの研究を中心に DA 作動性神経伝達の運動制御機能、嫌悪記憶学習機能における役割に関する知見を概説した。DA 作動性神経伝達に起因する疾患は、パーキンソン病や統合失調症など複数知られているが、未だ根本的な治療や予防法がない。病因は、遺伝子疾患や環境などのさまざまな因子が複雑に関与しており、また、症状は発症時期にも依存し、かつ個人差も大きい。しかし、D1R および D2R のメカニズムの詳細を解明することは、治療や予防法の確立の一助となり、今後もさらなる研究が望まれる。

筆者らの実施したすべての動物実験は、所属機関の動物実験に関する規定に従い、機関長に承認された計画書のもとで行った。開示すべき利益相反はない。

謝辞

本稿執筆の機会を与えてくださった、日本大学松戸歯学部三枝禎教授、星薬科大学の池田弘子教授、並びに三重大学医学部の岡田元宏教授に篤く御礼申し上げます。本稿で紹介した筆者らの研究は、主に基礎生物学研究所の勝木元也所長（当時）の研究室および神経生化学研究室、北里大学医学部実験動物学単位、並びに新潟大学脳研究所動物資源開発研究分野で行われたものであり、共同研究者の皆様並びにそれぞれの研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

本稿で紹介した研究は、文部科学省新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネットワークの理解」(科研費 26290029, 18H02540)、科研費基盤研究 B (16H01606, 18H04937)、AMED 革新脳 (JP21dm0207091)、生理学研究所共同利用研究 (228, 19-201, 20-214, 21-215) の助成を受けている。

文 献

- 1) Araki KY, Sims JR and Bhide PG (2007) Dopamine receptor mRNA and protein expression in the mouse corpus striatum and cerebral cortex during pre- and postnatal development. *Brain Res*, 1156 : 31-45.
- 2) Areal LB and Blakely RD (2020) Neurobehavioral changes arising from early life dopamine signaling perturbations. *Neurochem Int*, 137 : 104747.
- 3) Chiken S, Sato A, Ohta C, et al (2015) Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex*, 25 : 4885-4897.
- 4) Cullity ER, Madsen HB, Perry CJ, et al (2019) Postnatal developmental trajectory of dopamine receptor 1 and 2 expression in cortical and striatal brain regions. *J Comp Neurol*, 527 : 1039-1055.
- 5) Fleischmann A, Hvalby O, Jensen V, et al (2003) Impaired long-term memory and NR2A-type NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in mice lacking c-Fos in the CNS. *J Neurosci*, 23 : 9116-9122.
- 6) Goshen I, Brodsky M, Prakash R, et al (2011) Dynamics of retrieval strategies for remote memories. *Cell*, 147 : 678-689.
- 7) Gosso MF, de Geus EJC, van Belzen MJ, et al (2006) The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability : evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Mol Psychiatry*, 11 : 878-886.
- 8) Ikegami M, Uemura T, Kishioka A, et al (2014) Striatal dopamine D1 receptor is essential for contextual fear conditioning. *Sci Rep*, 4 : 3976.
- 9) Islam KUS, Meli N and Blaess S (2021) The development of the mesoprefrontal dopaminergic system in health and disease. *Front Neural Circuits*, 15 : 746582.
- 10) Jo YS, Heymann G and Zweifel LS (2018) Dopamine Neurons Reflect the Uncertainty in Fear Generalization. *Neuron*, 100 : 916-925. e3.
- 11) Lorenzini CA, Baldi E, Bucherelli C, et al (1996) Role of dorsal hippocampus in acquisition, consolidation and retrieval of rat's passive avoidance response : a tetrodotoxin functional inactivation study. *Brain Res*, 730 : 32-39.
- 12) Mastwal S, Cao V and Wang KH (2016) Genetic feedback regulation of frontal cortical neuronal ensembles through activity-dependent arc expression and dopaminergic input. *Front Neural Circuits*, 10 : 100.
- 13) McKee AG, Loscher JS, O'Sullivan NC, et al (2010) AAV-mediated chronic over-expression of SNAP-25

- in adult rat dorsal hippocampus impairs memory-associated synaptic plasticity. *J Neurochem*, 112 : 991-1004.
- 14) Milanovic S, Radulovic J, Laban O, et al (1998) Production of the Fos protein after contextual fear conditioning of C57BL/6N mice. *Brain Res*, 784 : 37-47.
 - 15) Mill J, Richards S, Knight J, et al (2004) Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD. *Mol Psychiatry*, 9 : 801-810.
 - 16) Miyashita T, Kikuchi E, Horiuchi J, et al (2018) Long-Term Memory Engram Cells Are Established by c-Fos/CREB Transcriptional Cycling. *Cell Rep*, 25 : 2716-2728. e3.
 - 17) Mizuno K, Jeffries AR, Abel T, et al (2020) Long-lasting transcription in hippocampal area CA1 after contextual fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, 172 : 107250.
 - 18) Nakamura T, Sato A, Kitsukawa T, et al (2014) Distinct motor impairments of dopamine D1 and D2 receptor knockout mice revealed by three types of motor behavior. *Front Integr Neurosci*, 8 : 56.
 - 19) Okubo T, Sato A, Okamoto H, et al (2018) Differential behavioral phenotypes of dopamine D1 receptor knockdown mice at the embryonic, postnatal, and adult stages. *Int J Dev Neurosci*, 66 : 1-8.
 - 20) Okuno H, Minatohara K and Bito H (2018) Inverse synaptic tagging : An inactive synapse-specific mechanism to capture activity-induced Arc/arg3.1 and to locally regulate spatial distribution of synaptic weights. *Semin Cell Dev Biol*, 77 : 43-50.
 - 21) Ortiz O, Delgado-Garcia JM, Espadas I, et al (2010) Associative learning and CA3-CA1 synaptic plasticity are impaired in D1R null, *Drd1a*^{-/-} mice and in hippocampal siRNA silenced *Drd1a* mice. *J Neurosci*, 30 : 12288-12300.
 - 22) Pare D, Quirk GJ and Ledoux JE (2004) New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *J Neurophysiol*, 92 : 1-9.
 - 23) Phillips RG and LeDoux JE (1992) Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci*, 106 : 274-285.
 - 24) Pittenger C, Fasano S, Mazzocchi-Jones D, et al (2006) Impaired bidirectional synaptic plasticity and procedural memory formation in striatum-specific cAMP response element-binding protein-deficient mice. *J Neurosci*, 26 : 2808-2813.
 - 25) Saito N, Itakura M and Sasaoka T (2022) D1 receptor mediated dopaminergic neurotransmission facilitates remote memory of contextual fear conditioning. *Front Behav Neurosci*, 16 : 751053.
 - 26) Saito N, Tainaka K, Macpherson T, et al (2020) Neurotransmission through dopamine D1 receptors is required for aversive memory formation and Arc activation in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, 156 : 58-65.
 - 27) Schultz W (2019) Recent advances in understanding the role of phasic dopamine activity. *F1000Res*, 8 : F1000 Faculty Recv-1680.
 - 28) Stubbendorff C, Hale E, Cassaday HJ, et al (2019) Dopamine D1-like receptors in the dorsomedial prefrontal cortex regulate contextual fear conditioning. *Psychopharmacology (Berl)*, 236 : 1771-1782.
 - 29) Tischmeyer W and Grimm R (1999) Activation of immediate early genes and memory formation. *Cell Mol Life Sci*, 55 : 564-574.
 - 30) Vazdarjanova A, Ramirez-Amaya V, Insel N, et al (2006) Spatial exploration induces ARC, a plasticity-related immediate-early gene, only in calcium/calmodulin-dependent protein kinase II-positive principal excitatory and inhibitory neurons of the rat forebrain. *J Comp Neurol*, 498 : 317-329.
 - 31) Yamamori S, Sugaya D, Iida Y, et al (2014) Stress-induced phosphorylation of SNAP-25. *Neurosci Lett*, 561 : 182-187.
 - 32) Yao R, Nishii K, Aizu N, et al (2021) Maintenance of the amygdala-hippocampal circuit function with safe and feasible shaking exercise therapy in SAMP-10 Mice. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 11 : 114-121.

■ ABSTRACT**The role of dopaminergic neurotransmission via D1 and D2 receptors
in motor control and aversive memory formation.**

Nae Saito¹⁾, Makoto Itakura²⁾, Kazuki Tainaka¹⁾, Tom Macpherson³⁾, Takatoshi Hikida³⁾,
Shun Yamaguchi⁴⁾, Asako Sato²⁾, Tadashi Okubo²⁾, Satomi Chiken⁵⁾, Atsushi Nambu⁵⁾, Toshikuni Sasaoka¹⁾

1) *Brain Research Institute, Niigata University*

2) *Kitasato University, School of Medicine*

3) *Institute for Protein Research, Osaka University*

4) *Graduate School of Medicine, Gifu University*

5) *National Institute for Physiological Sciences*

Dopaminergic neurotransmission is considered to play a wide range of important roles in such as motor control, cognition, motivation, learning, and memory. Dopamine activates the direct pathway via the D1 receptor (D1R) and suppresses the indirect pathway via the D2 receptor (D2R) in the basal ganglia circuit. To clarify D1R or D2R-mediated dopaminergic neurotransmission in more detail, we investigated the role of dopaminergic neurotransmission via dopamine D1Rs in motor function and aversive memory formation using conditional D1R knockdown (D1RcKD) mice, in which the expression of D1Rs can conditionally and reversibly be controlled by doxycycline treatment. It was revealed that dopaminergic neurotransmission via dopamine D1Rs maintains information transmission of the direct pathway of the basal ganglia circuit and promotes motor function. Furthermore, our findings indicated that D1R-mediated dopaminergic transmission is critical for aversive memory formation, specifically by influencing Arc expression in the cerebral cortex. Here, we mainly present motor control and aversive memory formation using D1RcKD mice, including our recent findings.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (3) : 100–105, 2022)