

視床網様核の機能異常と統合失調症との関連の検討

三枝理博

金沢大学医薬保健研究域医学系 統合神経生理学

【研究の背景】

視床網様核は、視床の外側髄板と内包にある薄い核で、視床の外側を取り囲んでいる。他の視床核と対照的に、視床網様核は GABA 作動性ニューロンから成る。視床網様核ニューロンは直接大脳皮質には投射しないが、視床皮質投射ニューロンを抑制することで皮質へ伝えられる情報量を調節し、感覚ゲーティング (sensory gating) や注意 (attention) に関与すると考えられている。また、ノンレム睡眠中 (ヒトではステージ 2 の浅い睡眠) に視床網様核ニューロンがリズム的にバースト発火することで、12~14Hz の睡眠紡錘波 (sleep spindle) が脳波に現れる。睡眠紡錘波は視床での感覚ゲーティングを通して睡眠を保護・維持すると考えられている。従って視床網様核は、覚醒、睡眠どちらにおいても類似の機能を果たしていると思われる。

さらに最近、視床網様核の異常が統合失調症の病態生理に関わるとの仮説が提唱された。根拠は、①患者では感覚ゲーティングや注意が減弱している (幻覚等の精神異常の基盤と考えられる)、②睡眠紡錘波が激減している、③健常者で精神病症状を引き起こす NMDA 受容体拮抗薬 (PCP 等) をラットに投与すると、視床網様核が抑制される、④発生期マウス脳の視床網様核は DISC-1 (その遺伝子異常が統合失調症に密接に関連) の発現レベルが高い、等がある。この様に、視床網様核の機能、疾患との関わりについて、「感覚ゲーティング」をキーワードに興味深い仮説があるが、証明されていない (Ferrarelli & Tononi, Schizophr Bull 2011)。

【目 的】

視床網様核ニューロンの機能を特異的に障害した遺伝子操作マウスを用い、視床網様核ニューロンが感覚ゲーティングに重要であり、さらには視床網様核の機能異常が統合失調症の病態生理に関わるとの仮説を検証する。

【方 法】

バソプレシン (*Avp*) 遺伝子は極低レベルで視床網様核にも発現している。我々が以前作成した AVP ニューロン特異的 Cre 発現マウス (*Avp-Cre* マウス) と、*Vgat flox* マウス (*Vgat*: 小胞型 GABA トランスポーター、GABA 作動性シナプス伝達に必須) を交配すると (*AVP-Vgat^{-/-}* マウス)、視床網様核ではほぼ特異的に *Vgat* を欠損する。従って、*AVP-Vgat^{-/-}* マウスは視床網様核ニューロンの機能を調べるのに打って付けのモデルマウスである。*AVP-Vgat^{-/-}* の脳波・筋電図を測定し、睡眠紡錘波や睡眠・覚醒サイクルを解析した。また、感覚ゲーティングを直接解析するために、プレパルス抑制実験を行った。統合失調症モデルマウスではプレパルス抑制が減少している。

【結 果】

AVP-Vgat^{-/-} マウスの脳波・筋電図を測定したところ、覚醒時、睡眠時に関わらず、2 秒程度持続する睡眠紡錘波様の脳波が約 5 秒間隔で観察された。覚醒中での行動に特に異常は見られなかった。ノンレム睡眠の持続時間が有意に増加していた。またプレパルス抑制実験では、*AVP-Vgat^{-/-}* マウスにおいてプレパルス抑制の有意な増強が観察された。

【考 察】

視床網様核は睡眠紡錘波のジェネレーターであり、また睡眠紡錘波は視床における感覚ゲーティングを通して睡眠を維持・保護すると考えられている。従って実験前には、*AVP-Vgat*^{-/-}マウスでは睡眠紡錘波やノンレム睡眠量の減少を予想していた。またプレパルス抑制に関しても、当該マウスで減少すると予想していた。しかし得られた結果は、脳波、プレパルス抑制共に、予想とは反対であった。しかしながら、*AVP-Vgat*^{-/-}マウスの表現型ははっきりしたものであり、重要な情報を含んでいると考えられる。視床網様核ニューロンは視床皮質投射ニューロンだけでなく、自分自身にフィードバック抑制をかけることや、GABA 以外の抑制性の神経ペプチドによる compensation などの可能性を考慮し、さらに解析を進めていきたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

AVP-Vgat^{-/-}マウスの表現型は予想とは逆であったが、紡錘波発生やプレパルス抑制に視床網様核が重要な役割を担うことを明示するデータが得られた。当該マウスは、統合失調症で減弱している機能がむしろ増強しているモデルマウスであると考えられ、統合失調症の病態生理解明に役立つと期待される。