

モデルマウスを用いた統合失調症の神経回路病態の研究

疋田貴俊

大阪大学 蛋白質研究所 高次脳機能学研究室

【研究の背景】

統合失調症は遺伝要因と環境要因の組み合わせによって発症する複合疾患である。統合失調症においては幻覚妄想などの精神症状がみられる前に認知障害が存在するが、その神経基盤については明らかではなかった。

われわれは独自に開発した神経回路制御法を用いた一連の研究によって特定の神経回路がそれぞれ固有の行動を司ることを見いだしてきた。特に、大脳基底核の直接路と間接路は報酬・忌避学習において異なる役割を担うことを示してきた¹⁻⁶⁾。それに対して、統合失調症で障害がみられるような認知障害に関連する神経回路制御機構は明らかになっていない。

【目 的】

マウスに対してトランスレーション可能なタッチスクリーン認知学習装置を用いた認知課題を導入し、統合失調症モデルマウスに特有の認知障害を同定する。また、特定神経回路操作法を用いて、認知学習に関与する神経回路機構を明らかにする。

【方 法】

全ての動物実験は大阪大学蛋白質研究所の動物実験に関する指針に従った。サブスタンス P 遺伝子あるいはエンケファリン遺伝子上流域のプロモーター約 2 kbp と、テトラサイクリン依存性転写因子を持つアデノ随伴ウイルス(AAV)を文献 1) に従い定量的に TN トランスジェニックマウスとその同胞野生型マウスの側坐核、背側線条体内側部、背側線条体外側部のそれぞれに投与を行った(1)。AAV 投与 2 週間後より行動実験を行った。行動実験前に 3 日間にわたり一日 2 時間に飲水制限を行った。Campden Instruments 社製タッチスクリーン認知学習装置を用いた。報酬には 10%に希釈したコンデンスミルクを用いた。左右のタッチスクリーンのどちらかを報酬と関連づけキューの提示後に 0.5mL の報酬を与えた(CS+)。他のタッチスクリーンに現れるキューは無報酬とした(CS-)。一回のセッションで 40 試行を行い、それぞれの試行で CS+, CS-それぞれのタッチスクリーンあるいは報酬のどこへアプローチしたかを観察した⁷⁾。

【結 果】

タッチスクリーン認知学習測定装置を用いて、タッチスクリーンに表示されるキュー(CS)と報酬を関連づけさせる認知学習課題を行った。報酬と関連づけさせるキュー(CS+)と無報酬と関連づけさせるキュー(CS-)をランダムに提示すると、セッションを繰り返す毎に CS+へのアプローチ行動(sign-tracking)が増加した。一方、キューに接近することなく報酬に向かう行動(goal-tracking)は減少した。これらの神経回路機構を調べるために、側坐核、背側線条体内側部、背側線条体外側部のそれぞれに、大脳基底核神経回路の直接路あるいは間接路に特異的な可逆的神経伝達法を適用した。側坐核の直接路を遮断すると、sign-tracking の増加がみられなくなった。それに対して側坐核の間接路遮断の影響は見られなかった。また、背側線条体内側部あるいは背側線条体外側部における直接路あるいは間接路の遮断の影響はなかった。これらの結果から、sign-tracking に側坐核の直接路が特異的に関与することが示された。

【考 察】

CS+へのアプローチ行動 (sign-tracking) において側坐核へのドーパミン放出が重要であることが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。側坐核へのドーパミン放出が直接路の D1 受容体を刺激し、sign-tracking 行動につながっていると考えられる。側坐核の直接路は報酬に基づく場所関連学習に重要である¹⁻⁵⁾。また、統合失調症モデルマウスで報酬に基づく場所関連学習の低下がみられることから、統合失調症病態としての認知学習障害への特定神経回路の関与が想定される¹¹⁾。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

マウスの認知行動における特定神経回路の役割を明らかにすることが出来た。本研究に用いたタッチスクリーン学習装置を用いた認知学習課題はヒトにトランスレーション可能なことから、今後、統合失調症モデルマウスをはじめとした精神疾患モデルマウスの認知学習行動を解析することによって、それぞれの精神疾患特異的な神経回路病態を明らかに出来ることが期待される。神経回路に着目することで、統合失調症をはじめとした精神疾患病態の解明や新しい治療法の開発につながる。

【参考・引用文献】

- 1) Hikida T., Kimura K., Wada N., Funabiki K. and Nakanishi S. : Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron*, 66 : 896-907, 2010.
- 2) Yawata S., Yamaguchi T., Danjo T., Hikida T. and Nakanishi, S. : Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109: 12764-12769, 2012.
- 3) Hikida T., Yawata S., Yamaguchi T., Danjo T., Sasaoka T., Wang Y. and Nakanishi S. : Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110 : 342-347, 2013.
- 4) Macpherson T., Morita M. and Hikida T. : Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Front. Psychol.*, 5:1301, 2014.
- 5) Hikida T., Morita M. and Macpherson T. : Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neurosci. Res.*, 108 : 1-5, 2016.
- 6) Macpherson T., Morita M., Wang Y., Sasaoka T., Sawa A. and Hikida T. : Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. *Learn. Mem.*, 23 : 359-364, 2016.
- 7) Macpherson T. and Hikida T. : Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. *Frontiers in Neuroscience*, 12 : 418, 2018
- 8) Dalley J. W., Chudasama Y., Theobald D. E., Pettifer C. L., Fletcher C. M., and Robbins T. W. : Nucleus accumbens dopamine and discriminated approach learning: interactive effects of 6-hydroxydopamine lesions and systemic apomorphine administration. *Psychopharmacology*, 161 : 425-433, 2002.
- 9) Parkinson J. A., Dalley J. W., Cardinal R. N., Bamford A., Fehnert B., Lachenal G., Rudarakanchana N., Halkerston K. M., Robbins T. W., and Everitt B. J., : Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function. *Behav. Brain Res.*, 137 : 149-163, 2002.
- 10) Flagel S. B., Clark J. J., Robinson T. E., Mayo L., Czuj A., Willuhn I., Akers C. A., Clinton S. M., Phillips P. E. M., and Akil H., A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature*, 469 : 53-57, 2010.
- 11) Hayashi Y, Sawa A, Hikida T. Impaired hippocampal activity at the goal zone on the place preference task in a DISC1 mouse model. *Neurosci. Res.*, 106: 70-73, 2016.