

## 統合失調症病態における側坐核-淡蒼球神経回路の役割解析

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】

統合失調症患者の画像研究により、大脳基底核を構成する神経核である淡蒼球の左右差を伴う肥大が報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら、淡蒼球の体積変化が、統合失調症病態にどのような意味を持つか明らかでない。

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・回避学習において異なる役割を担うことを示してきた<sup>2-8)</sup>。また、大脳基底核神経回路において、側坐核の下流にある腹側淡蒼球に着目し、腹側淡蒼球内局所神経回路操作を新たに開発し、認知機能での役割を同定した<sup>9)</sup>。腹側淡蒼球は側坐核の直接路と間接路の両方の入力を受けるが、その情報統合機構は明らかになっていない<sup>10)</sup>。

またわれわれは統合失調症遺伝要因を有するモデルマウスとして、スコットランドの精神疾患多発家系で見つかった変異型 DISC1 遺伝子を前脳神経細胞に導入したトランスジェニックマウスを開発した<sup>10-12)</sup>。本マウスは遺伝要因のみでは表現型に乏しいが、周産期あるいは思春期に環境要因を導入することで成年期において統合失調症様の行動異常を呈する<sup>11-13)</sup>。最近、思春期に社会的孤立ストレスを与えた変異型 DISC1 トランスジェニックマウスでコカイン依存行動の増強を観察している<sup>14)</sup>。われわれは側坐核の直接路がコカイン依存行動に関与することを明らかにしている<sup>2)</sup>。しかし側坐核の直接路は複数の脳領域への投射先があり<sup>10)</sup>、その中で直接路から腹側淡蒼球へ投射する回路に特異的な役割は不明であった。

### 【目 的】

側坐核の直接路から腹側淡蒼球に投射する回路に特異的な光遺伝学的操作を開発し、統合失調症病態における側坐核-腹側淡蒼球の回路機構を解明する。

### 【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。まず側坐核の直接路から腹側淡蒼球に投射する回路を抑制するために、ドーパミン D1 受容体を持つ細胞に Cre リコンビナント酵素を発現する D1-cre マウス(7 匹)および同胞野生型マウス(8 匹)の両側側坐核に光感受性活動抑制蛋白質アーキドロプシン(Arch)と蛍光蛋白質 EYFP の融合蛋白質を Cre リコンビナント酵素依存的に発現させるアデノ随伴ウイルスベクター(AAV2-FLEX-Arch-EYFP)を投与した。このマウスの両側腹側淡蒼球に光ファイバーを挿入した。これらのマウスに対してコカイン条件付け場所嗜好試験を行った<sup>2)</sup>。コカイン 10mg/kg を腹腔内投与し、3 日間場所条件付けをした。この時に同時に 560nm の波長のレーザー光の照射を光ファイバーを通して行った。コカインと条件付けした部屋の滞在時間を測定し、条件付け前後の滞在時間の変化を調べた。実験後に脳組織を摘出し、脳切片を蛍光顕微鏡下で観察することで、Arch-EYFP が両側の側坐核-腹側淡蒼球回路に発現をしていることと光ファイバーが両側腹側淡蒼球の直上に位置していることを確認した。

## 【結 果】

3 日間のコカイン場所条件付けにより、野生型マウスでは有意にコカインと条件付けした部屋の滞在時間が延長した。それに対して、光遺伝学的に側坐核の直接路から腹側淡蒼球に投射する回路を抑制したマウスでは、条件付け前後でのコカインと条件付けした部屋の滞在時間に有意差はなかった。コカインと条件付けした部屋の滞在時間の条件付け前後での変化を、野生型マウスと光遺伝学的に側坐核の直接路から腹側淡蒼球に投射する回路を抑制したマウスで比較すると、光遺伝学的に側坐核の直接路から腹側淡蒼球に投射する回路を抑制することにより有意に滞在時間の変化が減少した。これらの結果から、側坐核の直接路から腹側淡蒼球に投射する回路の活性化がコカイン依存行動に重要であることが示された。

## 【考 察】

側坐核の直接路の活性化がコカイン依存行動に重要であることはすでに示されており<sup>2)</sup>、今回の結果と一致している。側坐核の直接路は腹側淡蒼球の他にも黒質網様部にも投射しており<sup>5)</sup>、側坐核の直接路から黒質網様部に投射する回路を光遺伝学的に操作する実験が今後必要である。また、腹側淡蒼球には側坐核の直接路からだけでなく、側坐核の間接路、視床下核、腹側被蓋野から入力を受けており<sup>10)</sup>、それぞれの回路の役割解析を要する。さらに腹側淡蒼球内局所回路とこれらの入出力回路との関係も重要と考えられる<sup>9)</sup>。

統合失調症モデルマウスでは認知学習障害やコカインに対する感受性増加がみられる<sup>13, 14)</sup>。統合失調症病態としての特定神経回路の関与が想定される<sup>10)</sup>。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

マウスのコカイン依存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。統合失調症モデルマウスや統合失調症患者において依存性薬物への感受性増強が報告されており、今後、統合失調症モデルマウスの神経回路病態を明らかにすることによって、統合失調症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) Okada N., Fukunaga M., Yamashita F., Koshiyama D., Yamamori H., Ohi K., Yasuda Y., Fujimoto M., Watanabe Y., Yahata N., Nemoto K., Hibar D.P., van Erp T.G., Fujino H., Isobe M., Isomura S., Natsubori T., Narita H., Hashimoto N., Miyata J., Koike S., Takahashi T., Yamasue H., Matsuo K., Onitsuka T., Iidaka T., Kawasaki Y., Yoshimura R., Watanabe Y., Suzuki M., Turner J.A., Takeda M., Thompson P.M., Ozaki N., Kasai K. and Hashimoto R. : Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 21 : 1460-1466, 2016.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Macpherson T., Morita M. and Hikida T. : Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Front. Psychol.*, 5 : 1301, 2014.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Macpherson T. and Hikida T. : Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. *Front. Neurosci.*, 12 : 418, 2018.
- 9) Macpherson T., Mizoguchi H., Yamanaka A. and Hikida T. : Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning. *Neurochem. Int.*, 126 : 11–18, 2019.
- 10) Macpherson T. and Hikida T. : The role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 73 : 289–301, 2019.
- 11) Hikida T., Jaaro-Peled H., Seshadri S., Oishi K., Hookway C., Kong S., Wu D., Xue R., Andradé M., Tankou S., Mori S., Gallagher M., Ishizuka K., Pletnikov M., Kida S. and Sawa A. : Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104 : 14501–14506, 2007.
- 12) Niwa M., Jaaro-Peled H., Tankou S., Seshadri S., Hikida T., Matsumoto Y., Cascella N.G., Kano S., Ozaki N., Nabeshima T. and Sawa A. : Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*, 339 : 335–339, 2013.
- 13) Hayashi Y., Sawa A. and 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.
- 14) Hikida T., Morita M., Kuroiwa M., Macpherson T., Shuto T., Sotogaku N., Niwa M., Sawa A. and Nishi A. : Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice. *Neurosci. Res.*, 151 : 38–45, 2020.