

## 統合失調症に関わる神経サーキットの光操作技術による解明

中園智晶

福島県立医科大学 医学部システム神経科学講座

### 【研究の背景】

「こころの様々な機能が崩壊することによって現実との間に溝ができ、思考や感情が正常に調和しなくなる」とも形容される統合失調症は、様々な精神疾患の中でも特に重篤な生活障害をもたらす疾患である。社会生活が大きく障害されるため、患者本人だけでなくその家族や周囲の人々にも大きな負担を強いることになり、疾病負荷の極めて高い疾患と言える。しかしながらその影響の深刻さに関わらず、疾患の脳内機序、中でも神経回路レベルの機序は十分に解明されていない。

現在有力である病態仮説として、脳内の様々な部位においてドーパミン系の機能異常が発生しているとする「ドーパミン仮説」がある。ドーパミン仮説の興味深い点は、「前頭皮質では受容体の活動が低下するが、中脳辺縁系では過活動を示す」というように、それぞれの脳部位で異なる異常を示すことにある。これは、それらの脳部位がネットワークとして結合し影響しあっているため、その結果として一見矛盾するような変調が見られていると考えられている。このことは、統合失調症の脳内メカニズムをより理解するためには特定の伝達物質のみに着目するだけではなく、神経細胞のサーキットとしての病態を理解する必要があることを意味している。

### 【目 的】

本研究では、個々の神経サーキットを光遺伝学による最新手法によって個々に操作することによって、神経サーキットの機能異常と統合失調症様の行動異常に因果関係を見出すことを目指す。光遺伝学は、光によって活性化するイオンチャネルを遺伝学的手法により特定の細胞にのみ発現させ、光によって興奮・抑制する技術である。

統合失調症の諸症状に関与している神経サーキットとして、腹側海馬を起点とする神経サーキット群を候補とした。腹側海馬はドーパミン仮説の候補部位である前頭皮質・扁桃体・側坐核にそれぞれグルタミン酸系の強い投射を持ち、それぞれが異なる情報処理に関与する神経サーキットを形成している。即ち、腹側海馬からのグルタミン酸系サーキットの異常が、それぞれの投射部位におけるドーパミン系サーキットの異常を引き起こしているとする可能性がある。

### 【方 法】

本研究では腹側海馬を起点とする神経サーキットに着目した。特に腹側海馬から前頭皮質に投射する神経サーキットは、統合失調症の症状を再現しうる薬物・フェンサイクリジン(PCP)によって過剰興奮を引き起こし行動異常のトリガーとなることが知られているため、第一の対象とした。この機序を模して、光刺激によって継続的にサーキット特異的な過剰活動を引き起こし、行動への影響を検討する。実験1として、光刺激中の神経細胞活動を前頭皮質に光ファイバーとともに刺入した多点電極から電気生理記録しサーキット特異的な操作を確認する。次に実験2として、1時間/dayの光刺激を二週間連続して呈示し続け過剰活動を誘発し、その前後で行動課題成績が変化するかどうか検討した。実験3として、ハロロドブシンによって前頭皮質活動を抑制することでPCP投与によって誘発される行動異常が抑制できるかどうか検討した。

## 【結 果】

実験1においては光刺激に応じたフィールド電位の活動の変化を記録することができ、神経サーキット特異的な操作が可能であることを実証できた。実験2においては、サーキット特異的に刺激した個体において刺激後に社会性の指標が刺激後に大幅に低下していた(図1)。一方で、コントロール個体の前頭皮質直接刺激個体においては、落ち着きがなくなり多動になる傾向が観察された。実験3においては光刺激による抑制による異常行動の変化は観察できなかった。

## 【考 察】

実験1と実験2において、光操作によって神経サーキット特異的に異常活動を引き起こすことによって、統合失調症陰性症状に似た行動異常を引き起こしうることを示唆する予備データが得られた。これは、長期間に渡る光刺激によって精神疾患モデルを作成しうる可能性を強く示唆するものである。また実験3の結果より、ただ異常活動を抑制するのみでなく、正常な活動そのものを回復させることが異常行動緩和に必要な可能性が示唆された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

従来の統合失調症研究基礎研究において使用されるモデルは薬理モデルもしくは遺伝子組み換えモデルであったため神経サーキットを単位としたアプローチが不可能であり、これまでに実施されていないため、このような神経ネットワークに着目した統合失調症研究において世界をリードしうる計画である。特に発展実験の光刺激による症状回復の試みは、これまでに統合失調症分野において例のないチャレンジである。本研究を継続することで、基礎研究から臨床への橋渡しという点においても、個々の神経サーキットの異常による病状とそれを評価しうる行動課題の対応関係を明らかにできれば、より患者さん個人個人の症例に最適化させるような新規な治療アプローチや、新薬の効率的な開発に寄与しうると期待される。

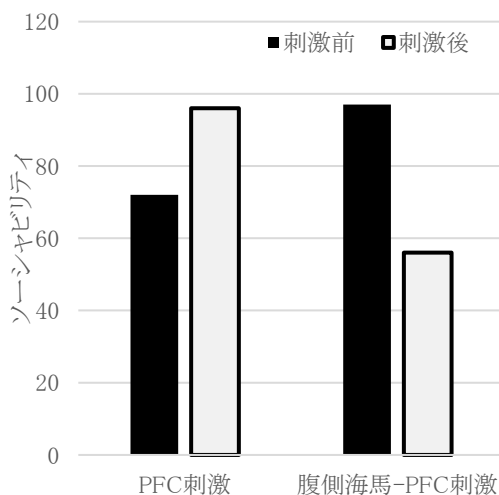


図1. 刺激前後の社会性試験の結果。  
腹側海馬-PFC の神経サーキット刺激  
個体(右)において大幅な社会行動の  
低下が見られた。