

多点ドーパミンイメージングによる統合失調症の神経回路病態の解析

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】

報酬行動や認知行動は脳皮質-側坐核神経回路により制御されている。統合失調症をはじめとした精神疾患では脳皮質-側坐核神経回路が変化し、行動異常や認知障害を引き起こすと考えられ、神経回路病態を理解することが重要である¹⁾。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²⁾。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。神経調節物質であるドーパミンは、脳内報酬系を介して報酬情報処理を行っており、統合失調症ではドーパミン神経伝達の異常がある。大脳皮質-側坐核神経回路は、大脳皮質、側坐核、腹側淡蒼球などの複数の脳領域から構成され、それぞれ腹側被蓋野からのドーパミン入力を受けている^{1,3)}。しかしながら、これらのドーパミン修飾がどのように大脳皮質-側坐核神経回路に作用しているかは明らかになっていない。

【目 的】

報酬行動において、側坐核と腹側淡蒼球におけるドーパミン動態を同時観測し、大脳皮質-側坐核神経回路の精密なドーパミン制御を明らかにすることを目的とした。

【方 法】

ドーパミン動態測定には蛍光ドーパミンセンサーGRABDAを用いた⁴⁾。オスのC57BL6マウスの側坐核及び腹側淡蒼球にAAV9-hSyn-DA2m(1.0×10^{13} GC/mL) 400nlを注入し、その0.2mm上方に先端が来るようファイバーカニューラを留置した。次に、マウスを古典的条件づけパラダイムで15日間訓練した。条件づけでは、CSとして2種類の聴覚音(4 Hzと10 Hz、0.5秒持続)を使用した。一方の音(CS-High)には0.5秒間の時間差で80%の確率で 10μ lの報酬が、他方の音(CS-Low)には0.5秒間の時間差で20%の確率で 10μ lの報酬が与えられるようにした。1回のセッションで200トライアルを実施した。GRABDAの蛍光をDoric lenses社のバンドルファイバーフォトメトリーシステム(BFMC6)で記録し、CSまたはUS中のGRABDAの蛍光強度の変化率をCS提示直前1秒間の蛍光強度の平均で補正した $\Delta F/F(\%)$ として算出した。

すべてのマウス実験手順は、大阪大学遺伝子組換え実験施設安全委員会および大阪大学蛋白質研究所動物実験委員会の承認を得た。

【結 果】

側坐核においては、条件づけ初日にCS-HighあるいはCS-Lowによる条件づけにおいてもCS 1秒後の報酬(US)に対して同様にドーパミン濃度の上昇が見られた。それに対して無報酬のトライアルではドーパミン濃度の増減は見られなかった。条件づけ 15日目では、報酬確率の高いCS(CS-High)直後よりドーパミン濃度の上昇が見られた。それに対して報酬確率の低いCS(CS-Low)直後には軽度の上昇しか観察されなかった。

CS-Highの1秒後に報酬が来るとドーパミン濃度の上昇が見られたが条件づけ初日より変化率は小さかった。一方、

CS-Low の1秒後に報酬が来るとドーパミン濃度の上昇が見られ CS-High よりも変化率が大きかった。CS-Low で無報酬のトライアルではドーパミン濃度の変化は見られなかったが、CS-High で無報酬のトライアルではドーパミン濃度の減少が観察された。これらの結果は、側坐核のドーパミン動態が報酬予測誤差をコードしていることを示している。

一方、腹側淡蒼球においては、条件づけ初日には側坐核と同様に US に対するドーパミン濃度の上昇が観察された。条件づけ15日目では、CS-High に対するドーパミン上昇が見られ、CS-Low に対するドーパミン変化はなかった。また US に対する反応は CS-Low でのドーパミン上昇の方が、CS-High の時よりも変化率が大きかった。このことは、正の報酬予測誤差をコードしていることを示している。しかしながら、側坐核で見られた無報酬のトライアルでのドーパミン濃度の変化は、腹側淡蒼球においては観測されなかった。

【考 察】

本研究において、側坐核のドーパミン動態は正と負の両方の報酬予測誤差をコードしており、それに対して、腹側淡蒼球のドーパミン動態は正の報酬予測誤差のみをコードしていた。腹側被蓋野のドーパミン細胞の多くは、その活動において報酬予測誤差を表現していることが知られている⁵⁾。しかしながら、そうでないドーパミン細胞の存在も明らかにされている⁶⁾。脳の別の領域に投射しているドーパミン細胞が別々の活動様式を持っており、ドーパミン細胞が多様性を持つことが推察された。今後、大脳皮質前頭前野や扁桃体も含めた多領域の同時ドーパミン測定により、全脳レベルでのドーパミン動態を明らかにする必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

マウスの報酬行動における側坐核と腹側淡蒼球におけるドーパミン動態を明らかにすることが出来た。統合失調症において脳領域によって異なるドーパミン機能異常が想定されている。今後、統合失調症モデルマウスの全脳レベルでのドーパミン動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) Macpherson T. and Hikida T. : The role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 73(6): 289-301, 2019.
- 2) 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.
- 3) Luo R., Uematsu A., Weitemier A., Aquili L., Koivumaa J., McHugh T.J., Johansen J.P. : A dopaminergic switch for fear to safety transitions. *Nat. Commun.*, 9(1): 2483, 2018.
- 4) Sun F., Zeng J., Jing M., Zhou J., Feng J., Owen S.F., Luo Y., Li F., Wang H., Yamaguchi T., Yong Z., Gao Y., Peng W., Wang L., Zhang S., Du J., Lin D., Xu M., Kreitzer A.C., Cui G., Li Y. : A genetically encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice. *Cell*, 174: 481-496, 2018.
- 5) Schultz W., Dayan P., Montague P.R. : A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275: 1593-1599, 1997.
- 6) Kremer Y., Flakowski J., Clément R., Lüscher C. : Context-dependent multiplexing by individual VTA dopamine neurons. *J. Neurosci.*, 40(39):7489-7509, 2020.