

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02542

研究課題名（和文）認知学習と精神疾患における大脳基底核神経回路機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of basal ganglia circuit mechanisms in cognitive learning and psychiatric disorders

研究代表者

疋田 貴俊（HIKIDA, Takatoshi）

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号：70421378

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：大脳基底核神経回路に特異的な神経伝達制御法により、側坐核の直接路がパブロフ型条件付け認知学習に、間接路が逆転学習の行動柔軟性にそれぞれ関与することが明らかとなった。さらに、腹側淡蒼球が忌避学習に重要であることを示した。また大脳皮質内側前頭前野の遺伝子発現が側坐核の直接路と間接路により回路特異的に制御されていることが明らかになった。精神疾患モデルマウスの解析から側坐核特異的な分子病態が観察され、精神疾患病態における大脳基底核神経回路の役割が見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、認知学習における大脳皮質-大脳基底核神経回路の制御機構が明らかとなった。また精神疾患モデルマウスの解析により、精神疾患病態において大脳基底核神経回路の異常をもたらす分子病態が関与していることが明らかとなった。これらの研究成果は、神経回路に着目した新しい精神疾患治療法の開発につながるものである。

研究成果の概要（英文）：Basal ganglia circuit-specific manipulation revealed that the direct and indirect pathway of the nucleus accumbens is specifically involved in Pavlovian cognitive learning and reversal learning, respectively. We also found that the ventral pallidum is important for aversive learning. In addition, the direct and indirect pathways of the nucleus accumbens regulate circuit-specific gene expression in the medial prefrontal cortex. The mouse model of psychiatric disorders showed molecular pathology specific in the nucleus accumbens, indicating a role for the basal ganglia circuit in the pathogenesis of psychiatric disorders.

研究分野：神経科学・精神医学

キーワード：大脳基底核 認知学習 神経回路 神経伝達 側坐核 大脳皮質 行動柔軟性

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核は運動のバランスの制御部位であるのみならず、認知学習や精神機能に必須の脳部位である。大脳基底核の神経回路網は大脳皮質-線条体/側坐核-黒質網様部-視床の神経経路で形成され、さらに海馬体や扁桃体から記憶や情動の情報入力を受ける。大脳基底核は黒質緻密部及び腹側被蓋野からのドーパミンによって制御を受け、精神疾患を理解する上で重要な脳部位である。われわれはこれまでに、大脳基底核神経回路の新規な研究法として、直接路と間接路のそれぞれに特異的な可逆的神経伝達阻止法(Reversible Neurotransmission Blocking; RNB法)を開発し、直接路は報酬行動及び薬物依存を支配する伝達経路であり、一方間接路は忌避行動及び行動柔軟性を支配する伝達経路である事を明らかにした。しかしながら、高度な認知学習行動や精神機能における大脳基底核神経回路機構の全貌は明らかではなかった。特に精神疾患病態においては異なる大脳基底核神経回路機構(すなわち精神疾患の回路病態)が働いていることが予想されたが、未解明であった。

2. 研究の目的

多くの精神神経疾患には認知行動障害が基礎症状として存在するが、その神経基盤は解明されていない。これまでに可逆的神経伝達阻止法などの新規に開発した神経回路制御法を用いて、報酬・忌避に基づく意思決定行動や薬物依存症などの精神障害の病態に関与する大脳基底核神経回路機構を同定してきた。そこで精神神経疾患の認知行動障害の神経基盤は神経回路制御異常であるとの仮説のもと、精神神経疾患モデルマウスの認知行動障害を分類し、その認知行動の神経回路制御機構を同定することで、認知行動障害の背景にある神経回路制御異常を明らかにし、精神神経疾患の治療法開発につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 側坐核、背側線条体内側部、背側線条体外側部、腹側淡蒼球の直接路と間接路のそれぞれに特異的な可逆的神経伝達阻止法は、文献 および文献 に従った。腹側淡蒼球のエンケファリン陽性神経細胞の刺激は DREADD 法を用いた(文献)。

(2) 側坐核の可逆的神経伝達阻止法の3週後に脳を取り出し、大脳皮質内側前頭前野から RNA を抽出し RNA シークエンスを行った。細胞特異的な遺伝子変動の解析は文献 に従った。

(3) 精神疾患モデルマウスとして、プリオンプロモーターの下流に変異型 DISC1 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスとその同胞野生型マウスを用い、生後 5-8 週齢に孤立飼育を行った(文献)。また Kpna1 ノックアウトマウスとその同胞野生型マウスを用い、生後 5-8 週齢に孤立飼育を行った(文献)。

(4) 行動解析は8週齢以降に行った。タッチスクリーン認知学習試験は文献 に従った。抑制性回避学習試験は文献 に従った。コカインに対する行動量測定と場所嗜好性試験は文献 に従った。プレパルスインヒビション試験は文献 に従った。Attentional Set-Shifting Test は文献 に従い実施した。6種類のスパイスと5種類のプラットホームをキューとした。単純分別課題(SD)、複雑分別課題(CD)、その逆転課題 (CDR)、Intradimensional set-shift (IDS)、その逆転課題 (IDR)、extradimensional set-shift (EDS)、その逆転課題 (EDR)の順に行った。6回連続成功により次の課題に移行した。課題を分別課題(SD、CD)、逆転課題(CDR、IDR、EDR)、Set-Shift 課題(IDS、EDS)に分け、それぞれ6回連続成功するまでの平均回数を 2 way repeated measure ANOVA により統計処理を行った。

(5) 全ての実験は、大阪大学遺伝子組換え実験安全委員会の承認と、大阪大学蛋白質研究所動物実験委員会の承認を受けて行った。

4. 研究成果

(1) 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パプロフ型条件付け認知学習課題を行った(文献)。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。野生型マウスでは、報酬と関連づけさせるキュー(CS+)へのアプローチ行動(sign-tracking)が増加し、キューに接近することなく報酬に向かう行動(goal-tracking)は減少したが、側坐核の直接路を遮断すると、この sign-tracking の増加および goal-tracking の減少がみられなくなった(文献)。それに対して、側坐核の間接路遮断や、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、パプロフ型条件付け認知学習に側坐核の直接路が特異的に関与することが示された。次に、側坐核の下流の神経核である腹側淡蒼球について神経回路機構を調べた。DREADD 法による刺激

あるいは可逆的神経伝達阻止法による神経伝達遮断を行ったが、パプロフ型条件付け認知学習に影響を与えなかった(文献)。一方、DREADD 法による腹側淡蒼球の神経細胞刺激により忌避学習が障害された(文献)。

(2) Attentional Set-Shifting Test において、側坐核の直接路と間接路の遮断の影響を調べた。分別課題(SD と CD)においては直接路と D 間接路の遮断の影響は見られなかった。逆転課題(CDR、IDR、EDR)においては直接路遮断の影響がなかったのに対して、間接路遮断により有意な成績低下が見られた。Set-Shift 課題では直接路と間接路の遮断の影響は見られず、全ての群で IDS よりも EDS で課題成功までのトライアル数が多かった。これらの結果は、側坐核の間接路が特異的に逆転学習における行動柔軟性に関与していることを示している。

(3) 可逆的神経伝達遮断法を用いて側坐核の直接路あるいは間接路のそれぞれの神経伝達を特異的に遮断し、大脳皮質内側前頭前野の RNA シークエンスにより遺伝子発現への影響を調べた(文献)。直接路遮断と間接路遮断により発現量が変化した遺伝子を同定しパスウェイ解析を行った。大脳皮質内側前頭前野において、直接路遮断により発現量が減少した遺伝子群と間接路遮断により発現量が増加した遺伝子群に多くの精神神経疾患関連遺伝子が含まれていた。これらの変化遺伝子が大脳皮質内側前頭前野のどの細胞群に属するかを、細胞特異的遺伝子セットを用いて Gene Set Enrichment Analysis にて解析した。5b 層と 6 層の錐体細胞に特異的な遺伝子群は直接路遮断と間接路遮断の両方で発現量が減少したのに対して、5a 層の錐体細胞に特異的な遺伝子群は直接路遮断で発現量が増加し、間接路遮断で発現量が減少した。これらの結果から側坐核の直接路と間接路が回路特異的に大脳皮質内側前頭前野の遺伝子発現を制御していることが明らかになった。

(4) 精神疾患モデルマウスとして変異型 DISC1 トランスジェニックマウスを用いた(文献)。このマウスの生後 5-8 週齢に社会孤立ストレスを加えたところ、薬物依存行動の亢進がみられた。そこで、このマウスの脳内分子変化を検索したところ、DISC1 結合蛋白である PDE4 の酵素活性上昇が側坐核特異的に観察された(文献)。また、Kpna1 ノックアウトマウスに生後 5 週齢から 8 週齢にかけての社会的孤立ストレスを加えることによって、抑制性回避試験での忌避行動の障害とプレパルスインヒビション試験における感覚運動ゲーティング障害を呈した(文献)。これらから、精神疾患で見られる認知行動障害における遺伝-環境相互作用が明らかとなった。精神疾患病態における大脳基底核神経回路の役割を概説した(文献)。

<引用文献>

Macpherson T, 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.

Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A, Hikida T. Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning. *Neurochemistry International*, 126: 11-18, 2019.

Hikida T, Yao S, Macpherson T, Fukakusa A, Morita M, Kimura H, Hirai K, Ando T, Toyoshiba H, Sawa A. Nucleus accumbens pathways control cell-specific gene expression in the medial prefrontal cortex. *Scientific Reports*, 10(1): 1838, 2020.

Hikida T, Morita M, Kuroiwa M, Macpherson T, Shuto T, Sotogaku N, Niwa M, Sawa A, Nishi A. Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice. *Neuroscience Research*, 151: 38-45, 2020.

Sakurai K, Ito T, Morita M, Kasahara E, Moriyama T, Macpherson T, Ozawa T, Miyamoto Y, Yoneda Y, Sekiyama A, Oka M, Hikida T. Effects of Importin 1/KPNA1 deletion and adolescent social isolation stress on psychiatric disorder-associated behaviors in mice. *PLoS ONE*, 16(11): e0258364, 2021.

Young JW, Powell SB, Geyer MA, Jeste DV, Risbrough VB. The mouse attentional-set-shifting task: A method for assaying successful cognitive aging? *Cognitive Affect. Behav. Neurosci.* 10: 243-251, 2010.

Macpherson T, Hikida T. The role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(6): 289-301, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 25件）

1. 著者名 Hikida Takatoshi, Yao Shuhei, Macpherson Tom, Fukakusa Ayumi, Morita Makiko, Kimura Haruhide, Hirai Keisuke, Ando Tatsuya, Toyoshiba Hiroyoshi, Sawa Akira	4. 巻 10
2. 論文標題 Nucleus accumbens pathways control cell-specific gene expression in the medial prefrontal cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58711-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hikida Takatoshi, Morita Makiko, Kuroiwa Mahomi, Macpherson Tom, Shuto Takahide, Sotogaku Naoki, Niwa Minae, Sawa Akira, Nishi Akinori	4. 巻 151
2. 論文標題 Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 38 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.02.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Macpherson Tom, Hikida Takatoshi	4. 巻 73
2. 論文標題 Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 289 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 疋田 貴俊	4. 巻 30
2. 論文標題 大脳基底核神経回路における腹側淡蒼球の役割解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 105 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Macpherson Tom、Hikida Takatoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Nucleus Accumbens Dopamine D1-Receptor-Expressing Neurons Control the Acquisition of Sign-Tracking to Conditioned Cues in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2018.00418	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kozuka Takashi, Omori Yoshihiro, Watanabe Satoshi, Tarusawa Etsuko, Yamamoto Haruka, Chaya Taro, Furuhashi Mayu, Morita Makiko, Sato Tetsuya, Hirose Shinichi, Ohkawa Yasuyuki, Yoshimura Yumiko, Hikida Takatoshi, Furukawa Takahisa	4. 巻 9
2. 論文標題 miR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38910-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Macpherson Tom, Mizoguchi Hiroyuki, Yamanaka Akihiro, Hikida Takatoshi	4. 巻 126
2. 論文標題 Preproenkephalin-expressing ventral pallidal neurons control inhibitory avoidance learning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 11 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Koki, Itou Taichi, Morita Makiko, Kasahara Emiko, Moriyama Tetsuji, Macpherson Tom, Ozawa Takaaki, Miyamoto Yoichi, Yoneda Yoshihiro, Sekiyama Atsuo, Oka Masahiro, Hikida Takatoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Effects of Importin 1/KPNA1 deletion and adolescent social isolation stress on psychiatric disorder-associated behaviors in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0258364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirai S, Miwa H, Tanaka T, Toriumi K, Kunii Y, Shimbo H, Sakamoto T, Hino M, Izumi R, Nagaoka A, Yabe H, Nakamachi T, Shioda S, Dan T, Miyata T, Nishito Y, Suzuki K, Miyashita M, Tomoda T, Hikida T, Horiuchi J, Itokawa M, Arai M, Okado H	4. 巻 7
2. 論文標題 High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eab16077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abl6077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Onitsuka Toshiaki, Hirano Yoji, Nemoto Kiyotaka, Hashimoto Naoki, Kushima Itaru, Koshiyama Daisuke, Koeda Michihiko, Takahashi Tsutomu, Noda Yoshihiro, Matsumoto Junya, Miura Kenichiro, Nakazawa Takanobu, Hikida Takatoshi, Kasai Kiyoto, Ozaki Norio, Hashimoto Ryota	4. 巻 76
2. 論文標題 Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 疋田 貴俊
2. 発表標題 情動・認知学習の神経回路機構の研究から疾患横断的な精神疾患病態を考える
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 疋田 貴俊
2. 発表標題 報酬・忌避行動と精神疾患病態における神経回路機構の解析
3. 学会等名 第5回包括的神経グリア研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hikida Takatoshi
2. 発表標題 The role of the parallel pathways in the nucleus accumbens for reward and aversive learning
3. 学会等名 MACS International Symposium: COMPUTATIONAL PRINCIPLES IN ACTIVE PERCEPTION AND REINFORCEMENT LEARNING IN THE BRAIN (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 疋田貴俊
2. 発表標題 Distinct roles of the direct and indirect striatal pathways in cognitive learning
3. 学会等名 第243回つくばブレインサイエンス・セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 疋田貴俊
2. 発表標題 大脳基底核における認知学習と精神疾患の制御機構
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会 第61回日本神経化学会大会 合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 疋田貴俊
2. 発表標題 大脳基底核から情動の神経回路機構とその破綻を考える
3. 学会等名 平成30年度生理学研究所研究会「情動の神経回路機構とその破綻」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hikida T, Macpherson T, Mizoguchi H, Yamanaka A.
2. 発表標題 Enkephalin-Expressing Ventral Pallidal Neurons Control Aversive Learning.
3. 学会等名 57th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadaaki Nishioka, Tom Macpherson, Kosuke Hamaguchi, Takatoshi Hikida.
2. 発表標題 Distinct Roles of Dopamine D1 and D2 Receptor-expressing Neurons in the Nucleus Accumbens for a Strategy Dependent Decision Making.
3. 学会等名 60th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 疋田貴俊、マクファーソン トム
2. 発表標題 Diverse activity patterns of medium spiny neurons in the nucleus accumbens in reward and aversion.
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 疋田貴俊
2. 発表標題 Homeostatic regulation of neural circuit mechanisms in flexible cognitive behavior and psychiatric disorders.
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	ジョンズホプキンス大学	イリノイ大学	マサチューセッツ工科大学	他3機関
カナダ	トロント大学	ブリティッシュ・コロンビア大学		