

令和 6 年 9 月 6 日現在

機関番号： 8 2 6 1 1

研究種目： 国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間： 2019 ~ 2023

課題番号： 1 8 K K 0 4 4 2

研究課題名（和文）統合失調症における注意機構異常の神経基盤

研究課題名（英文）Neural mechanisms underlying attention deficits in schizophrenia

研究代表者

三輪 秀樹（Miwa, Hideki）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 精神薬理研究部・室長

研究者番号： 8 0 4 6 8 4 8 8

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000 円

渡航期間： 7ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究では、統合失調症との関連性が報告されている視床網様核及び視床のin vivo電気生理学解析で世界的に著名な米国・Michael Halassa先生（共同研究開始時、マサチューセッツ工科大学所属。現在、タフツ大学所属）との共同研究を進め、テトロードによるin vivo電気生理学の手法及びその解析方法について習得することができた。滞在中、自身の研究を紹介し、意見交換・議論を深め、本研究課題以外の研究課題についても助言を得ることができた。良好な国際共同研究関係を構築することができ、今後も連絡を取り合い、共同研究を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で着目している視床網様核はノンレム睡眠スピンドル波発生のリズムジェネレーターだと考えられている。採択者はこれまで複数ラインのSZモデルマウスを用いてノンレム睡眠スピンドル波の解析を行い、臨床研究結果と同様に動物モデルでもノンレム睡眠スピンドル波の異常を検出している。本国際共同研究によりこれらのマウスラインの視床網様核のスパイク活動を直接測定することが可能になったため、現在、習得した測定方法・データ解析方法を用いて、細胞レベルのより詳細な機構を明らかにし、注意選択異常の神経基盤を明らかにしている。これらの成果をもとに治療薬の分子標的を今後探索する予定である。

研究成果の概要（英文）：In this study, we advanced our collaborative research with Dr. Michael Halassa, a globally famous expert in in vivo electrophysiological analysis of the thalamic reticular nucleus and the thalamus, which have been reported to be associated with schizophrenia. Through this international collaboration, I was able to learn in vivo electrophysiological techniques using tetrodes and the methods for analyzing the resulting data. During my stay, I had the opportunity to introduce my own research, engaged in discussions and exchanges of ideas, and received advice on research topics beyond this study. We successfully established a good international collaborative research relationship and plan to stay in touch and continue our collaborative research in the future.

研究分野： 神経生理学

キーワード： 注意選択機構 統合失調症 in vivo電気生理学 多点電極

1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、統合失調症のGABA仮説に基づき、パルプアルブミン(PV)陽性GABA作動性ニューロンにおいて、抑制性神経伝達物質GABAの合成酵素GAD67を欠損させた細胞種特異的ノックアウトマウスを作出し、ノンレム睡眠時におけるスピンドル波の減少を含む統合失調症様行動を呈する新たなモデルマウスを開発した。その研究過程において、「なぜ特にPV陽性GABA作動性ニューロンが機能低下に至るのか?」という疑問を抱き、PV陽性GABA作動性ニューロンから構成される視床網様核の機能障害に興味を抱くようになった。MITのMichael M. Halassa博士は世界に先駆けて選択的注意、実行機能や感覚的意思決定など高次脳機能における視床、特に視床網様核の重要な役割を報告している。したがって、研究代表者の仮説を検証するためには、Halassa博士と国際共同研究を遂行することが必須であるという考えに至った。

2. 研究の目的

研究代表者が立てたPV陽性ニューロンの機能脆弱性仮説を検証するためには、行動実験とin vivoにおける細胞レベルの機能解析を組み合わせた実験系が必須であり、統合失調症病態解析における選択的注意や実行機能に関する機能解析については申請者は未着手の研究領域である。MITのMichael M. Halassa博士は世界に先駆けて選択的注意、実行機能や感覚的意識決定など高次脳機能における視床、特に視床網様核の役割を報告し(Scgunutt, [Halassa et al., Nature 2017](#); Wells, [Halassa et al., Nature 2016](#); Wimmer, [Halassa et al., Nature 2015](#); Lewis, [Halassa et al., Elife 2015](#))この研究分野に関して多くの実績がある。したがって、研究代表者の仮説を検証するために、Halassa博士と国際共同研究を遂行し、統合失調症病態に関わる選択的注意や実行機能に関わる視床の多点電極記録による電気生理学的解析やin vivoイメージングに関する世界最先端の研究知識・技術を習得することで、研究が劇的に発展する可能性があるという考えに至り、共同研究を実施した。

3. 研究の方法

(1)in vivo電気生理学、特にテトロードを使用した多点電極記録の研究手法および(2)選択的注意、実行機能や感覚的意識決定に関する行動実験方法を習得することを目標にした。(1)に関しては、テトロードの作成、3Dプリンターを用いたマイクロドライブの設計、マイクロドライブの組み立て(テトロード、EIB(electrode interface board)、マイクロドライブへのテトロード、シールドを組み合わせる)マイクロドライブのマウス脳への留置のための手術手順を習得した。その後、行動課題下のマウスから得られた、電位データからスパイク活動および局所電位のデータを抽出し、それぞれのデータ解析方法を習得した。特に、スパイク活動に関してはテトロードを用いるため、スパイクソーティングを必要とするため、MatlabスクリプトであるMClustを用いたスパイクソーティングの手法を習得した。これらのスパイク活動を抽出したものを、独自の解析プログラムをPythonあるいはききに用いて作成した。(2)に関しては、Halassa研究室で開発された感覚的意識決定の行動課題装置の設計を見学させてもらい、帰

国後、自作で組み立てられるように取り組んだ。

4 . 研究成果

本研究で着目している視床網様核はノンレム睡眠スピンドル波発生のリズムジェネレーターだと考えられており、統合失調症や自閉症スペクトラム障害(ASD)などさまざまな精神神経疾患でその異常が報告されている。統合失調症の注意機構異常の神経基盤を明らかにするために、さまざまな統合失調症モデルマウスを使用し、生理学的解析・行動学的解析・組織学的解析を行ってきた。特定の行動に関係する神経基盤を明らかにするために、in vivoでの神経活動測定が必要になり、スライス電気生理学および脳波測定の研究手法は持ち合わせていたが、その中間であるスパイク活動記録や局所電位記録の手法の経験はなかった。採択者はこれまで複数ラインのSZモデルマウスを用いてノンレム睡眠スピンドル波の解析を行い、臨床研究結果と同様に動物モデルでもノンレム睡眠スピンドル波の異常を検出している。

本研究では、統合失調症との関連性が報告されている視床網様核及び視床の in vivo 電気生理学解析で世界的に著名な米国・Michael Halassa 先生（共同研究開始時、マサチューセッツ工科大学所属。現在、タフツ大学所属）との共同研究を進め、テトロードによる in vivo 電気生理学の手法及びそのデータ解析方法について習得することができた。本国際共同研究によりこれらのマウスラインの視床網様核のスパイク活動を直接測定することが可能になったため、現在、習得した測定方法・データ解析方法を用いて、細胞レベルのより詳細な機構を明らかにし、注意選択異常の神経基盤を明らかにしている。これらの成果をもとに治療薬の分子標的を今後探索する予定である。

本研究実施中に、別の研究プロジェクトにより、ZBTB18/RP58 欠損マウスを解析し、知的障害モデルマウスとしての有用性を報告した（Miwa et al., Mol Psychiatry, 2023; PMID: 36721027）。RP58 欠損マウスでは脳梁の一部が欠損していることを見出し、ZBTB18 ヘプロ不全の小児でも脳梁形成不全が報告されている。本研究課題で習得した in vivo 電気生理学的解析により、より詳細な病態解明を行うことを検討している。

また、滞在中には自身の研究を紹介し、意見交換・議論を深め、本研究課題以外の研究課題についても助言を得ることができた。良好な国際共同研究関係を構築することができ、今後も連絡を取り合い、共同研究を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Otsuka Rina, Naganuma Fumito, Nakamura Tadahito, Miwa Hideki, Nakayama-Naono Rumi, Matsuzawa Takuro, Komatsu Yurika, Sato Yuki, Takahashi Yuna, Tatsuoka-Kitano Haruna, Yanai Kazuhiko, Yoshikawa Takeo	4. 巻 212
2. 論文標題 Contribution of astrocytic histamine N-methyltransferase to histamine clearance and brain function in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109065 ~ 109065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109065	査読の有無 有
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 Miwa Hideki, Kobayashi Ken, Hirai Shinobu, Yamada Mitsuhiko, Watanabe Masahiko, Okado Haruo, Yanagawa Yuchio	4. 巻 21
2. 論文標題 GAD67-mediated GABA Synthesis and Signaling Impinges on Directing Basket Cell Axonal Projections Toward Purkinje Cells in the Cerebellum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 905 ~ 919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-021-01334-8	査読の有無 有
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 Fujiyama Tomoyuki, Takenaka Henri, Asano Fuyuki, Miyanishi Kazuya, Hotta-Hirashima Noriko, Ishikawa Yukiko, Kanno Satomi, Seoane-Collazo Patricia, Miwa Hideki, Hoshino Mikio, Yanagisawa Masashi, Funato Hiromasa	4. 巻 16
2. 論文標題 Mice Lacking Cerebellar Cortex and Related Structures Show a Decrease in Slow-Wave Activity With Normal Non-REM Sleep Amount and Sleep Homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 910461-910461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2022.910461	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 Sayaka, Miwa Hideki, Shimbo Hiroko, Nakajima Keisuke, Kondo Masahiro, Tanaka Tomoko, Ohtaka-Maruyama Chiaki, Hirai Shinobu, Okado Haruo	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 The mouse model of intellectual disability by ZBTB18/RP58 haploinsufficiency shows cognitive dysfunction with synaptic impairment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 xxx-xxx
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-023-01941-3	査読の有無 有
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 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 1-15
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 -

1. 著者名 Miwa Hideki, Kobayashi Ken, Hirai Shinobu, Yamada Mitsuhiko, Watanabe Masahiko, Okado Haruo, Yanagawa Yuchio	4. 巻 Published: 21 October 2021
2. 論文標題 GAD67-mediated GABA Synthesis and Signaling Impinges on Directing Basket Cell Axonal Projections Toward Purkinje Cells in the Cerebellum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-021-01334-8	査読の有無 有
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 Otsuka Rina, Naganuma Fumito, Nakamura Tadaho, Miwa Hideki, Nakayama-Naono Rumi, Matsuzawa Takuro, Komatsu Yurika, Sato Yuki, Takahashi Yuna, Tatsuoka-Kitano Haruna, Yanai Kazuhiko, Yoshikawa Takeo	4. 巻 212
2. 論文標題 Contribution of astrocytic histamine N-methyltransferase to histamine clearance and brain function in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109065 ~ 109065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109065	査読の有無 有
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 Inoue Yukiko U., Miwa Hideki, Hori Kei, Kaneko Ryosuke, Morimoto Yuki, Koike Eriko, Asami Junko, Kamijo Satoshi, Yamada Mitsuhiko, Hoshino Mikio, Inoue Takayoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Targeting Neurons with Functional Oxytocin Receptors: A Novel Set of Simple Knock-In Mouse Lines for Oxytocin Receptor Visualization and Manipulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 0423 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0423-21.2022	査読の有無 有
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 Shinobu Hirai, Hideki Miwa, Tomoko Tanaka, Kazuya Toriumi, Yasuto Kunii, Takuya Sakamoto, Mizuki Hino, Ryuta Izumi, Atsuko Nagaoka, Hirooki Yabe, Tomoya Nakamachi, Seiji Shioda, Takashi Dan, Toshio Miyata, Yasumasa Nishito, Hiroko Shimbo, Kazuhiro Suzuki, Mitsuhiro Miyashita, Masanari Itokawa, Makoto Arai, Haruo Okado	4. 巻 Posted October 06
2. 論文標題 Brain Angiopathy and Impaired Glucose Metabolism in Model Mice with Psychiatric-Related Phenotypes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv.	6. 最初と最後の頁 1-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.02.14.939546	査読の有無 無
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 Miwa H, Kobayashi K, Hirai S, Yamada M, Watanabe M, Okado H, Yanagawa Y.	4. 巻 Posted October 27
2. 論文標題 Roles of GABA Signaling in Directing Basket Cell Axonal Projections Toward Purkinje Cells in the Cerebellum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Research Square	6. 最初と最後の頁 1-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/rs.3.rs-95440/v1	査読の有無 無
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 三輪秀樹, 平野羊嗣	4. 巻 3(4)
2. 論文標題 統合失調症におけるトランスレータブル脳指標としてのガンマ帯域オシレーションとノンレム睡眠スピンドル波.	5. 発行年 2020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 190-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11249/jsbpjpp.31.4_190	査読の有無 無
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 Shibasaki Koji, Yamada Katsuya, Miwa Hideki, Yanagawa Yuchio, Suzuki Michiyasu, Tominaga Makoto, Ishizaki Yasuki	4. 巻 100
2. 論文標題 Temperature elevation in epileptogenic foci exacerbates epileptic discharge through TRPV4 activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 274 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0335-5	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三輪秀樹
2. 発表標題 統合失調症GABA仮説に基づく動物モデルと妥当性評価指標-ガンマオシレーションとスピンドル波
3. 学会等名 日本薬理学会 第73回日本薬理学会次世代の会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三輪秀樹
2. 発表標題 視床網様核におけるGAD67遺伝子欠損のノンレム睡眠スピンドル波発生及び睡眠依存 性記憶固定への影響
3. 学会等名 日本睡眠学会第44回定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三輪秀樹
2. 発表標題 「オプトジェネティクスによる精神疾患病態解明」
3. 学会等名 東京工業大学 生命理工オープンイノベーション 第6回 LiHubフォーラム 光先進医療（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三輪秀樹
2. 発表標題 統合失調症モデルマウスにおけるノンレム睡眠スピンドル波異常
3. 学会等名 第21回応用薬理シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideki Miwa
2. 発表標題 An animal model based on GABA hypothesis of schizophrenia and its phenotypes
3. 学会等名 The 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Makoto Osanai, Hideki Miwa, Atsushi Tamura, Satomi Kikuta, Yoshio Iguchi, Yuchio Yanagawa et al.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 639
3. 書名 Optogenetics, Light-Sensing Proteins and Their Applications in Neuroscience and Beyond	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>三輪秀樹 (Researchmap) https://researchmap.jp/HMIWA/?lang=japanese</p>
--

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
	ハラサ マイケル (Halassa Michael)	タフツ大学・School of Medicine・Associate Professor	

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	マサチューセッツ工科大			
米国	タフツ大			
米国	ハーバード大			