

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08078

研究課題名（和文）社会的隔離モデルによる社会性の神経回路の同定 内側前頭前野－橋－小脳を中心に

研究課題名（英文）Identification of neural circuit responsible social function in social isolation animal model：focusing on medial prefrontal cortex - pons - cerebellum

研究代表者

芳野 浩樹 (Yoshino, Hiroki)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：10347560

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：マウスを幼若期に隔離飼育すると成体の内側前頭前野第五層において、特定の錐体細胞（過分極時にh-currentを生じることで特徴づけられる）の興奮性が低下することを我々はこれまでに示した。この特定の錐体細胞が皮質下の視床、線条体、橋などへ軸索を投射していることがわかっており、幼若期の隔離飼育がどの脳領域に軸索を投射する錐体細胞に対して影響するのかを調べた。幼若期の隔離飼育後に、視床、線条体、橋に軸索を投射する錐体細胞を判別し、電気生理学的記録を行った。健常群においても各投射先を持つ錐体細胞の電気生理学的性質が異なり、さらに隔離飼育することで橋に投射する錐体細胞において影響が生じた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幼若期に社会的刺激を奪うことで発達異常がみられる神経回路の一つとして前頭前野 - 橋を提示することができた。橋は小脳への入力の中継として機能しており、これまで社会的機能との関係が報告されてきた小脳が、社会的刺激によって発達すると今回提示できた前頭前野 - 橋の回路の先にあるのではないかと考えられた。ヒトにおいて幼少期にネグレクトを受けたり、もしくは社会的接触が減少しやすい発達の問題（自閉症スペクトラム障害）を抱えていると、今回示した神経回路の発達が十分行われずに成長し、大人になってから社会性を中心とした脳機能障害を抱える可能性について提示できた。

研究成果の概要（英文）：We previously found that juvenile isolated housing of mice decreased the excitability of specific pyramidal cells (characterized by producing h-current upon hyperpolarization) in layer 5 of the adult medial prefrontal cortex. As it is known that this specific pyramidal cell projects axons to the subcortical brain area, such as thalamus, striatum, pons, etc. we investigated which pyramidal cell projecting axons to subcortical area juvenile social isolation affect. Pyramidal cells that project axons to the thalamus, striatum, and pons were identified and electrophysiologically recorded after the juvenile isolated housing. The electrophysiological properties of the pyramidal cells with each axonal projection target were different in the healthy group, and the isolated housing affected the pyramidal cells projecting axon to pons.

研究分野：精神医学

キーワード：社会性 孤立 内側前頭前野 錐体細胞 興奮性 橋

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症や自閉症スペクトラム障害において社会性の障害、認知機能障害はそれらの疾患の核をなしているが、それらの障害の基盤となる脳内の具体的な細胞・分子レベルの要因について十分に解明されていない。ターゲットが不明確なため既存の薬物治療なども十分な効果を上げているとは言えない。もし、ある脳領域の特定の細胞、例えば「内側前頭前野の第五層内の橋に軸索を投射する錐体細胞」のように、障害の座を具体的に提案できるならば、治療ターゲットがより具体化されて、薬物療法、電気・磁気刺激療法などの新たな対象となり精神疾患の治療開発につながる可能性となる。

視覚や聴覚といった各種の感覚機能同様に、認知機能、社会的相互作用は社会経験依存的に発達することが知られており、霊長類、齧歯類を使用した研究において確認されてきた。(Sanchez MM. et al. Brain Res 1998) ルーマニアのチャウシェスク政権の人口増加政策下で人的にも物的にも劣悪な環境の孤児院で放置されて育てられた孤児の実例から、ヒトにおいても認知機能の発達には豊かな社会的接触が必要であると示された。またこの例において、一定の年齢を過ぎてしまうとその後には里子になるなどして豊かな環境で育てられても、その認知機能は回復しないことも明らかとなり、社会的経験依存性の社会的機能、認知機能の獲得にもいわゆる臨界期が存在することがヒトにおいても示唆された。(Chugani HT. et al. Neuroimage 2001, Elovathingal TJ. et al. Pediatrics 2006)

我々の研究グループは、マウスを離乳から 2 週間社会的隔離するだけで行動学的に社会性の障害、前頭前野機能障害が生じ、つまり社会経験依存的な社会性・前頭前野機能の発達に臨界期があることを確認し、そして内側前頭前野の低髄鞘化が機能障害に伴うことを明らかにした。(Makinodan M. et al. Science 2012) 続いて、同様の社会的隔離によりマウス前頭前野第五層の錐体細胞の興奮性が低下し、興奮性シナプス入力が見出された。またその現象は第五層の錐体細胞のなかでも、皮質下に軸索を投射する h-current 陽性の錐体細胞 (prominent h-current cell: PH cell) のみで見られることを見出した。また、この効果は感覚野などの他の脳領域にはなく前頭前野特異的に起こり、隔離の時期を遅らせると影響はなく、離乳後の 2 週間が社会的隔離の影響を受ける臨界期であることを明らかにした。(Yamamuro K. et al. Cereb Cortex 2018) さらに同様の隔離飼育により PH cell に入力する抑制性シナプス伝達が増強することも見出した。(Yoshino H. WFSBP 2017) つまり、発達期のある一定の時期において社会的接触が欠如すると特異的に前頭前野の特定の錐体細胞 (PH cell) を取り巻く興奮性神経回路が低活動となり同時に抑制性神経回路が増強されて、取り巻く神経回路全体の活動性が低下する、発達不全に至ることが分かった。では社会的隔離により機能低下する前頭前野の PH cell はどの脳領域と回路を形成するのか？その回路の同定は社会的刺激依存性に発達する社会性や前頭葉機能を支える神経基盤の理解、社会性の障害・前頭葉機能障害の治療ターゲットの具体的な提示へとつながる。PH cell、つまりマウス内側前頭前野の第五層において h-current を発現する錐体細胞は皮質下に軸索を投射することが報告されている。すでに報告されている投射先として、視床 (Gee S. et al. J. Neurosci 2012) 橋 (Dembrow NC. et al. J. Neurosci 2010)、がありさらに我々は線条体も投射していることを確認している。

2. 研究の目的

幼若期の社会的経験の剥奪により影響を受けるマウス内側前頭前野第五層の錐体細胞がどの皮質下の脳領域に投射しているかを調べることで、幼少期の社会経験依存性に発達する前頭前野皮質下脳領域の神経回路を同定する。

3. 研究の方法

PH cellのうち特定の脳領域に投射する一群が、社会的隔離により特異的に障害されるかを明らかにする。脳領域として視床、橋、線条体のそれぞれに投射する内側前頭前野第五層の錐体細胞のうちどの一群が社会的隔離により障害されるかを電気生理学的手法にて調べる。

方法) 前回の研究同様に社会的隔離マウスを飼育し(Yamamuro K. et al. Cereb Cortex 2018)、電気生理学的記録を行う 5 日前に脳定位固定装置を用いて各脳部位に逆行性トレーサー(RetroBeads)を注入する。5 日後に前頭前野の脳スライスを作成し、蛍光顕微鏡下で標識されて確認できる神経細胞からホールセルパッチクランプにより興奮性シナプス伝達や活動電位の頻度・閾値などの記録を行う。

4. 研究成果

まず、軸索の投射先が、視床、線条体、橋である内側前頭前野第五層の錐体細胞を逆行性トレーサーによる分類し、各細胞の電気生理学的性質を比較した。橋に投射する錐体細胞は視床と線条体に投射する細胞に比べて、sag ratio で表される h-current、活動電位の振幅が大きく、閾値が低いことが明らかとなった。また興奮性後シナプス伝達の振幅が大きく、頻度が高いことがわかった。また、橋に投射する細胞は視床・線条体に投射する細胞に比べて sag ratio > 5% で定義する PH cell の割合多いことがわかった。これらのことから、橋に軸索を投射する内側前頭前野第五層の錐体細胞は、他の脳領域に投射する錐体細胞に比べて、基本的な機能として異なる性質を持つことが示唆された。

次にこれら 3 領域に軸索を投射する内側前頭前野第五層の錐体細胞それぞれに対して、幼若期の隔離飼育の効果がどのようにみられるかを調べた。活動電位の性質としては、視床に投射する錐体細胞の Rheobase が隔離飼育によって低下することが明らかとなった。一方、興奮性後シナプス伝達に関しては橋に軸索を投射する錐体細胞において振幅が小さくなり、頻度が低下することが明らかとなった。

以上より、内側前頭前野第五層の錐体細胞において橋に軸索を投射するタイプは、元来より電気生理学的性質が他の領域に投射する錐体細胞とは異なり、社会的隔離の影響をその興奮性シナプス伝達において受けることがわかった。

発達段階である幼少期において、社会的刺激が欠如すると、前頭前野 - 橋間の神経回路が特に影響を受けることが示唆された。逆にこのことから、健常な神経発達において、社会的刺激を受けることによってこの経路が社会経験依存的に成熟していくことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 芳野 浩樹	4. 巻 4
2. 論文標題 社会経験の剥奪による内側前頭前野の興奮性/抑制性バランスの異常	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 174-178
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 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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yosuke Nishihata, Hiroki Yoshino, Yoichi Ogawa, Taketoshi Sugimura, Kazuya Okamura, Kazuhiko Yamamuro, Manabu Makinodan, Michihiro Toritsuka, Takashi Komori, Tokei Kaneda, Yasuhiko Saito, Toshifumi Kishimoto
2. 発表標題 Social Isolation during development Reduces Excitability of a Subtype of Pyramidal cell in mouse Prefrontal Cortex which projects to Subcortical areas
3. 学会等名 Society for Neuroscience meeting, Chicago, USA（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------	---------