

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20849

研究課題名（和文）新規統合失調症発症モデルにおける線条体神経活動記録

研究課題名（英文）Neural activity recording in striatum at novel onset model of schizophrenia

研究代表者

梅本 祥央（Umemoto, Sachio）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・特任研究員

研究者番号：30967469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、線条体D2細胞の機能障害によって統合失調症様の行動が現れるという新規統合失調症発症モデルを確立し、線条体のドーパミン計測によって病態における神経活動を明らかにすることを目的とした。初年度に、メタンフェタミン感作下でオペラント学習課題3CSRTTを行わせて「異常行動」を引き起こす新規統合失調症発症モデルを確立した。最終年度に、腹側線条体側坐核において課題から報酬文脈を取り除いた環境でドーパミン計測を行い、報酬が受け取れない中で課題に関連した行動にドーパミン上昇がみられることが示唆された。また、課題下でD2阻害剤を投与することで「異常行動」生起が抑制されることも明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、統合失調症の病態に基づき、かつ行動指標の時系列における変化を軸にした新規発症モデルを構築した。これまでの研究では行動の量的な変動に関する議論に留まっていたため、病態との質的な一致を基に発生機序を議論できるという点で新しい。また、発症までの時系列を追跡した手法であるため、段階に分けた介入方法の検証もより容易となっている。このことは、統合失調症やその他精神疾患における新しい治療法の開発に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish a novel onset model of schizophrenia in which dysfunction of striatal D2 cells causes schizophrenia-like behavior, and to elucidate the neural activity in the pathological state by measuring dopamine amount in the striatum. In the first year, I established a novel model of schizophrenia onset by inducing "abnormal behavior" in 3CSRTT, a kind of operant learning task, under methamphetamine sensitization. In the final year, I conducted dopamine measurements in nucleus accumbens, a part of ventral striatum, in the environment in which the reward context was removed from the task. The results suggested that dopamine increases in task-related behavior in the absence of reward. Behavioral results also showed that administration of D2 blocker during the task suppressed the occurrence of "abnormal" behavior.

研究分野：神経行動学

キーワード：ドーパミン 線条体 D2細胞 メタンフェタミン 統合失調症

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の発症に至るまでの機序は、遺伝要因と環境要因の双方があることはわかっていたが、どのような相互作用によって発症するかはわかっていなかった。近年の所属機関におけるマウスを用いた覚醒剤感作研究によって、統合失調症の陽性症状である幻覚や妄想について、線条体 D2 細胞の機能異常とそれによる弁別障害の持続によって生じる可能性が示唆された (Yagishita et al., Science, 2014; Iino et al., Nature, 2020)。これは統合失調症の新規発症モデルと位置付けられる。しかし、統合失調症の病態に見られるような持続的なストレスを受ける環境にあることや、D2 細胞の受容体におけるシグナル異常によって D2 細胞の機能異常が実際に生じるかはまだ分かっていなかった。

## 2. 研究の目的

統合失調症の発症に至るまでの過程としての新規統合失調症発症モデルにおいてドーパミン測定系を確立し、モデルにおける D2 受容体発現細胞の神経活動異常とその役割を明らかにすること。

## 3. 研究の方法

(1) 既に所属機関において確立されていた覚醒剤メタンフェタミン (MAP) 少量投与による感作と複雑なオペラント課題 3CSRTT (3-choice serial reaction time task) による異常行動誘発モデルを用いて、測定系の最適化とドーパミン記録を実施した。オスの C57BL/6J 系統の思春期マウス (5~6 週齢) を給水制限し、2 週間の行動形成の後、砂糖水を報酬とした 3CSRTT を 4 週間実施した。ドーパミン測定を行う個体は、5 週齢において腹側線条体側坐核に AAV を注入し、ドーパミンセンサー GRAB-DA を発現させた上でフォトメトリー計測用のカニユーラを埋め込んだ。その後、野生型と同様に 3CSRTT を実施した。

(2) 課題中の頭上からの動画データを記録し、Python を用いた深層学習モジュール (DeepLabCut) によってマウスの各部位にマーカーを配置した。マーカーの軌跡によってマウスの運動に関するデータを作成し、オペラント反応 (リック、ノーズポーク) やフォトメトリー計測によるドーパミン信号と統合した。

## 4. 研究成果

(1) ドーパミンのフォトメトリー計測を確立するための予備検討を実施する過程で、頭部にファイバーを取り付けた状態で 3CSRTT の実験箱に待機している MAP 感作個体が、報酬を得られないにもかかわらずあたかも課題に回答するような行動を繰り返すことを偶発的に発見した。この行動を精査するため、3CSRTT に用いた実験箱から課題に関わる手がかりを排除した文脈で 5 分間行動計測を行う before-task パラダイムを設計し、3CSRTT の実施前に行うこととした。

(2) 野生型マウス 21 匹を用いて、統合失調症発症モデルにおいてどのような異常行動が before-task で記録されるかを検証した。覚醒剤と課題ストレスの影響をそれぞれ検討するため、個体は MAP-task (覚醒剤+課題、n=5)、sal-task (生理食塩水+課題、n=6)、MAP-notask (覚醒剤投与のみ、n=5)、sal-notask (生理食塩水投与のみ、n=5) に分けた。感作期間 1 週間ごとに before-task 記録を MAP、sal のそれぞれの薬剤について実施したときのオペラント反応に関する結果を図 1~4 に示す。MAP-task 群のみにおいて、薬剤感作期間に応じて before-task 中のリック回数が MAP 投与時に大きく上昇した。一方で、ノーズポークの数は条件間で際立った変化はなかった。before-task においてリックを繰り返しても報酬を得られることはなく、MAP-task 以外の条件の個体はリックの生起頻度が強化されることはない。したがって、before-task における MAP-task 個体は、報酬を得られる文脈をそれ以外と区別できない、弁別障害の状態と考えられる。この結果から、MAP による D2 細胞機能障害と課題のストレス環境が相互作用を生じさせ、行動異常が起きていることが示唆される。

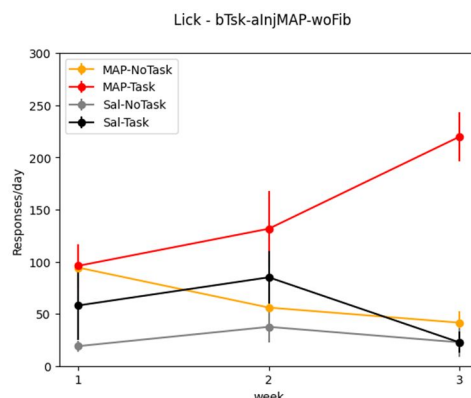


図 1 MAP/sal 感作週数と MAP 投与時の before-task におけるリック回数推移

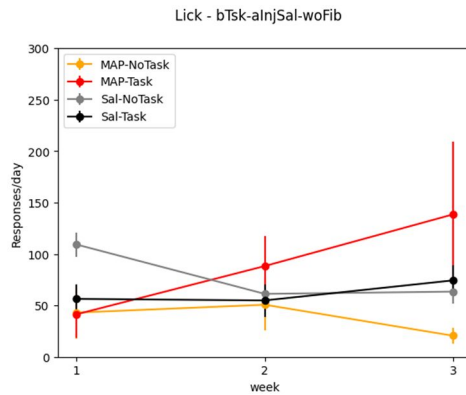


図2 MAP/sal 感作週数と sal 投与時の before-task におけるリック回数推移

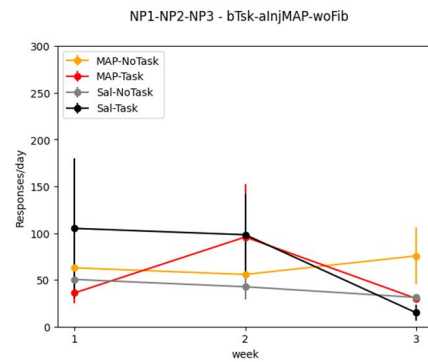


図3 MAP/sal 感作週数と MAP 投与時の before-task における合計ノーズポーク回数推移

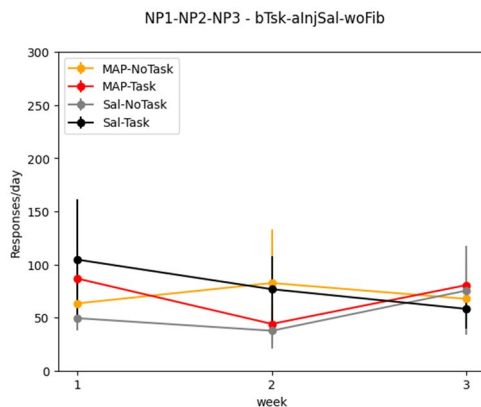


図4 MAP/sal 感作週数と sal 投与時の before-task における合計ノーズポーク回数推移

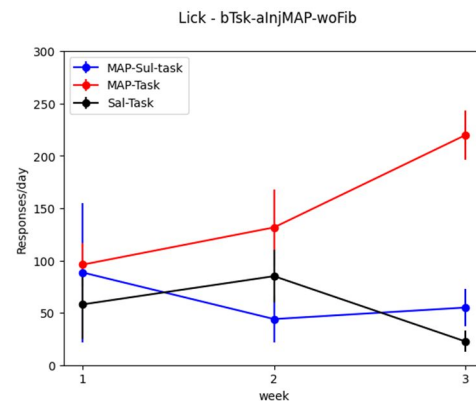


図5 MAP/sal 感作週数と sal 投与時の before-task におけるリック回数推移

(3) D2 阻害剤スルピリドを MAP と同時に投与した実験は、期間中に予備データの取得を終えた。MAP とスルピリドの同時投与条件 (MAP-Sul-task, n=2) では、(2) でみられた MAP-task における before-task 行動異常は抑制された (図 5)。このことから、before-task 中の行動異常は D2 受容体の機能回復によって治療される可能性が示唆された。

(4) 側坐核における GRAB-DA を用いたドーパミン計測を MAP-task 個体 (n=2)、sal-task 個体 (n=2) から行った。before-task において、異常行動が現れている感作 3 週間目の MAP-task 個体で、リック時に報酬が存在しないにもかかわらずドーパミン上昇が起きていることが示唆された。ただし、フォトメトリー計測のためにファイバーを個体に接続した結果、野生型個体に比べて before-task 行動頻度は大幅に減少した。

(5) 以上の結果から、本研究で統合失調症の新規発症モデルにおけるドーパミン計測モデルは確立したと考えられる。今後は、側坐核以外のドーパミン動態計測や線条体細胞への DREADD 導入による急性 before-task 行動異常改善と試行し、統合失調症の治療や介入方法の開発に役立つ知見を得る。

#### <引用文献>

- Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, K., Tajiri, M., Ishii, S., Kasai, H., & Yagishita, S. (2020). Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature*, 579(7800), 555-560.
- Yagishita, S., Hayashi-Takagi, A., Ellis-Davies, G. C., Urakubo, H., Ishii, S., & Kasai, H. (2014). A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science*, 345(6204), 1616-1620.

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 梅本祥央
2．発表標題 メタンフェタミンと認知課題を組み合わせた新しい覚醒剤感作モデル
3．学会等名 NEURO2024 第47回日本神経科学大会
4．発表年 2024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
---------	---------