

令和元年5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04290

研究課題名(和文) 視床皮質回路依存的ADHDモデルマウスの樹立

研究課題名(英文) ADHD model mice depending on thalamo-cortical circuits

研究代表者

糸原 重美 (Itohar, Shigeyoshi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：60252524

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：視床随板核特異的にNMDA受容体を欠損させた個体は、注意、衝動性制御、作業記憶、空間記憶などの広範な認知機能や、レム睡眠に異常を示し、統合失調症と多くの類似性を示した。海馬CA1選択的にNMDA受容体を欠損させた個体は、海馬CA1が報酬の主観的価値判断に関わり、衝動性制御にも重要な役割を担うことを明らかとした。選択的細胞腫特異的にカルシウムセンサータンパク質を発現するトランスジェニックマウスを作製し、多感覚刺激による大脳皮質の動態を解析した。正中及び頭頂の高次野は感覚刺激情報の統合の場であり、そこでは多感覚刺激により、刺激後数秒間に渡る脳波の同期が生ずることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

注意もしくは衝動性の制御に不全を持つ病態モデルマウスを樹立した。視床随板核のNMDA受容体機能不全が広範な脳機能に関わり、統合失調症の病理機構上、視床・皮質回路が重要な意義を持つことを明らかとした。病態理解に新たな視点をもたらしたもので、今後の治療戦略に資する。感覚刺激情報の統合の場を可視化しすることに成功し、情報統合による位相同期現象を発見した。精神疾患に伴随する神経回路機能異常の評価基準として有用である。

研究成果の概要(英文)：To unravel molecular and circuit mechanisms underlying attention and impulse control, we analyzed a series of conditional mutants for NMDA receptor gene. The mutant mouse line lacking NMDA receptors in neurons of intralaminar thalamic nucleus showed remarkable abnormalities in cognitive functions including attention, impulse control, and working memory, and REM sleep. We also provided evidence that NMDA receptors in hippocampal CA1 neurons have a role in determining subjective values of rewards, and thus effect on behaviors in delay discounting task. Using transgenic mouse lines that express calcium sensor proteins in a selective cell-type specific manner, we demonstrated that the medial and parietal association cortex has a crucial role in integrating information by multisensory stimulation.

研究分野：行動遺伝学

キーワード：マウス 注意 衝動性 精神疾患 遺伝子変異 トランスジェニック カルシウムセンサー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

精神疾患モデルマウスの提案は多数されてきたが、注意および衝動性の多様性を考慮した十分に洗練された行動解析法が適用されているとは言えず、また行動学的表現型の責任領域に関する分析が欠けていた。したがって、分子基盤と神経回路基盤を明確にしたモデル動物の開発と、それを活用した分子・細胞・回路機構の解析が求められた。

2. 研究の目的

注意と衝動性の異常は注意欠陥多動性障害(ADHD)および自閉症を始めとした多様な精神疾患に随伴し、病的でない範疇においても個性形成の主要な要因である。ヒトのイメージング解析の結果は、視床-皮質回路が注意と衝動性の制御共に重要な役割を担う事を示唆している。注意と衝動性は其々が多面性を持ち、複雑な神経回路機構により支えられているが、神経回路の作動機構・分子機構の理解はモデル動物と行動解析手法の不十分さが理由で著しく不足している。この研究では、視床-皮質回路を遺伝学的手法で選択的に操作したマウスモデルを作製し、さらに行動解析手法の開発改良を計り、視床-皮質間の双方向回路による注意と衝動性の制御機構の一端を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

神経回路特異的 Cre トランスジェニックマウスを作製・利用し、シナプス機能分子の条件変異マウスを作成し、注意および衝動性に焦点を当てた行動解析を行う。また、行動遂行中のマウスにおいて、多チャンネル電極を用いた電気生理学的解析を行い、行動の各要素に関連した細胞ネットワークを解析する。カルシウムセンサーを細胞腫特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製・利用して、行動異常の原因となる神経回路機構を解析する。

4. 研究成果

注意もしくは衝動性の異常は多様な精神疾患横断的に生じる。その分子及び神経回路機構の一端を明らかとすることを目的とし、NMDA 受容体もしくは cAMP-GEF2 遺伝子の条件変異マウスを作製して解析した。

視床随板核特異的に NMDA 受容体を欠損させた個体は、注意、衝動性制御、作業記憶、空間記憶などの広範な認知機能や、レム睡眠に異常を示した。また、覚醒時もしくは REM 睡眠時の脳波に異常を認めた。これらの特性は、ヒトにおける統合失調症の症状と多くの類似性を示した。視床随板核細胞の NMDA 受容体を再発現させると、表現型の改善が認められ、治療戦略に新たな指針を与える結果であった。

海馬 CA1 選択的に NMDA 受容体を欠損させた個体は空間学習に異常を示すことが知られているが、報酬の時間割引課題で異常を示すことを新たに発見した。この行動中の海馬 CA1 細胞の動態を解析したところ、海馬 CA1 に報酬の主観的価値判断に関わる細胞群が存在することを明らかとした。したがって、海馬は衝動性制御にも重要な役割を担うことを明らかとした。

cAMP-GEF2 遺伝子の完全欠失個体は、多動性と衝動性に顕著な異常を示し、ADHD の有力モデルとなることが示唆された。各種の Cre マウスを用いて一連の条件変異マウスを作製して解析したところ、多動性と衝動性の異常の責任回路が異なることを明らかとした。

神経回路動態を可視化する目的で、選択的細胞腫特異的にカルシウムセンサータンパク質を発現するトランスジェニックマウスを作製し、多感覚刺激による大脳皮質の動態を解析した。その結果、正中及び頭頂の高次野は感覚刺激情報の統合の場であり、そこでは多感覚刺激により、

刺激後数秒間に渡る脳波の同期が生ずることを明らかとした。多感覚情報の統合による選択的注意を制御する神経回路機構と推察される。注意に異常を持つ遺伝子変異マウスでの解析は今後の問題として残された。

インテリケージを用い、集団飼育下で、APP 遺伝子に変異を持つ集団の加齢依存的行動特性の推移を追跡した。注意および衝動性はアルツハイマー病モデルマウスの主調の一つであることを明らかとした。同一個体の加齢依存的行動特性の変化を追跡する上で、この解析法の有用性を示した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

(1) Automated, Long-term Behavioral Assay for Cognitive Functions in Multiple Genetic Models of Alzheimer's Disease, Using IntelliCage.

Masuda A, Kobayashi Y, Itohara S.

J Vis Exp. 2018 Aug 4;(138). doi: 10.3791/58009.

(査読あり)

(2) An Automated T-maze Based Apparatus and Protocol for Analyzing Delay- and Effort-based Decision Making in Free Moving Rodents.

Zhang Q, Kobayashi Y, Goto H, Itohara S.

J Vis Exp. 2018 Aug 2;(138). doi: 10.3791/57895.

(査読あり)

(3) Excitatory Neuronal Hubs Configure Multisensory Integration of Slow Waves in Association Cortex.

Kuroki S, Yoshida T, Tsutsui H, Iwama M, Ando R, Michikawa T, Miyawaki A, Ohshima T, Itohara S.

Cell Rep. 2018 Mar 13;22(11):2873-2885. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.056.

(査読あり)

(4) Schizophrenia-like phenotypes in mice with NMDA receptor ablation in intralaminar thalamic nucleus cells and gene therapy-based reversal in adults.

Yasuda K, Hayashi Y, Yoshida T, Kashiwagi M, Nakagawa N, Michikawa T, Tanaka M, Ando R, Huang A, Hosoya T, McHugh TJ, Kuwahara M, Itohara S.

Transl Psychiatry. 2017 Feb 28;7(2):e1047. doi: 10.1038/tp.2017.19.

(査読あり)

(5) Cognitive deficits in single App knock-in mouse models.

Masuda A, Kobayashi Y, Kogo N, Saito T, Saido TC, Itohara S.

Neurobiol Learn Mem. 2016 Nov;135:73-82. doi: 10.1016/j.nlm.2016.07.001. Epub 2016 Jul 1.

(査読あり)

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) Kobayashi Y, Kogo N, Ando R, Kawasaki H, Itohara S.

Deficiency of cAMP-GEF2 affects impulsive control and delay discounting in distinct neural populations

第 41 回神経科学大会、2018.07.26、神戸市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。