

平成 29 年 8 月 14 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18356

研究課題名(和文)腹側内側手綱核の衝動性制御における役割の解明

研究課題名(英文)Functional analysis of ventral medial habenula in controlling impulsivity

研究代表者

小林 祐樹(Kobayashi, Yuki)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号：90738270

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)：自閉症スペクトラム症候群と関連があるとされる遺伝子cAMP-GEFII(CG2)の内側手綱核特異的ノックアウトマウスを作成し、その変異マウスの行動実験を行うことによりCG2の衝動性の制御における役割を明らかにする。また行動学的に自閉症スペクトラム症候群との関連の有無を明らかにする。その結果、このノックアウトマウスにおいて新奇環境における行動量の亢進、不安用行動の減少が観察された。しかしながら遅延時間に対する報酬価値の割引に関してはコントロール群と差異は観察されなかった。一方で社会行動では新奇マウスに対する探索行動の減少という自閉症様の表現型が観察された。

研究成果の概要(英文)：cAMP-GEFII(CG2) is reported as related gene of autism spectrum disorders (ASD). I made ventral medial habenula specific CG2 knockout mice(Hb-cKO). I did behavioral analysis of this mutant mice to reveal the function of CG2 in controlling impulsivity and in social behavior related to ASD.

Hb-cKO mice showed hyperlocomotion and lower anxiety in a open field. However, the level of delay discounting is comparable to control mice. Moreover, the mutant mice showed reducing social activity in a three chamber test compare to control mice.

研究分野：神経科学

キーワード：衝動性制御 内側手綱核 脚間核 細胞種特異的 conditional knockout cAMP-GEFII ASD

1. 研究開始当初の背景

衝動性の亢進は統合失調症、大うつ病、注意欠陥多動性障害、摂食障害などをはじめとする精神疾患で共通に観察される中間表現型である。同時に衝動性が高いことが薬物をはじめとする中毒あるいは依存症に陥りやすくなる危険因子であると報告されている。また衝動性によって引き起こされる行動は暴力行為などがあげられるが特に着目すべきは行動であると考えている。統合失調症をはじめとする精神疾患罹患者の死因の第一位は自殺である。衝動性の抑制回路機構を解明し、依存、暴力行為、自殺を防ぐことは非常に重要であると考え。衝動性を引き起こす損傷部位としては、眼窩面皮質、側坐核などの脳部位報告されている。またセロトニンやドーパミンなどのモノアミンの代謝異常も先行研究から報告されている。このように衝動性に関わる脳部位や物質は明らかになりつつあるが、それらがどのようなメカニズムで衝動性を引き起こすのか、また脳部位と物質系の関係など未だ不明な点が多い。「衝動的」とはどのような状態なのであろうか？我々は周囲の状況や現在の行動から得られる結果（報酬）を予測して行動を選択している。報酬にはすぐに得られる報酬と時間がたって得られる報酬の2種類とがある。この双方を正しく予測しこれをもとに行動を選ぶことは重要である。「衝動的」とはこの短期と長期の報酬予測のバランスが崩れ、短期的な報酬予測に従って行動していると考えられる。そのため報酬予測に関連があるとされている脳部位の損傷で衝動性の亢進が誘発される。近年のサル電気生理学実験により外側手綱核が嫌悪刺激や罰といった負の報酬に対して活性化し同時にドーパミン神経細胞を抑制することが明らかになった。申請者らは内側手綱核も外側手綱核と同様の機能あるのではないかと考え、マウスの遺伝学を用いて腹側内側手綱核を選択的に

破壊し、行動学的に機能を評価した。すると内側手綱核破壊マウス (mHb:DTA) では、すぐに得られる低報酬が遅延時間後に得られる高報酬を選択させる意思決定課題を行うと遅延時間が長くなると容易に低報酬を選択するようになった。これは内側手綱核破壊マウスが衝動的に低報酬を選んでいることを意味する。このことから腹側内側手綱核は将来の報酬価値を予測し、衝動性制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

2. 研究の目的

近年発見された cAMP の新たな下流標的分子である cAMP-GEFII (CG2) に着目する。この遺伝子は自閉症スペクトラム症候群の家系でアミノ酸置換を伴う変異が同定されており CG2 の機能異常と自閉症スペクトラム症候群をはじめとする精神疾患との関連が示唆されている。この遺伝子は内側手綱核に強く発現している。そこで遺伝学的手法を用いて内側手綱核特異的に欠失した条件変異マウスを作成する。その変異マウスの行動実験を行うことにより CG2 の衝動性の制御における役割を明らかにする。また行動学的に自閉症スペクトラム症候群との関連の有無を明らかにする。

3. 研究の方法

衝動性にはいくつかの種類が知られている。一つは運動衝動の制御でありこれがうまく制御できないと多動といった症状がみられることになる。2 つ目には反射的衝動と呼ばれるものである。反射的衝動が制御できないと刺激が来た時に待てずに反射的に反応してしまい、結果として適切な行動がとれなくなってしまう。3 つ目は時間による報酬価値の割引率の増大である。割引率の増大した場合、時間が経って得られる高報酬ものよりもすぐに得られる低報酬のものを選ぶ傾向が強くなる。

この3つの衝動性の制御が内側手綱核特異的CG2ノックアウトマウスでコントロール群に比べてどのようになっているかを検証するために行動実験をおこなった。

- (1) 運動衝動の制御における異常の有無を調べるためにオープンフィールドタスクを行った。
- (2) 時間による報酬価値の割引率がコントロール群と比べてどのような差異があるかを検証するためにT字迷路を使った遅延時間ベースの意思決定を行った。
- (3) 自閉症スペクトラム症候群との関連性を検討するため社会的探索行動の測定を行った。

4. 研究成果

(1) 新規環境における活動量と不安を測定するオープンフィールドタスクにおいて、内側手綱核特異的CG2ノックアウトマウス(Hb-ckOマウス)の活動量が有意に亢進していた(図1)。また不安の尺度とされる中央部滞在時間が優位に減少していた(図2)。このことよりHb-ckOマウスは新規環境において活動量の亢進と不安の低下が観察された。このことは内側手綱核のcAMP-GEFIIが運動制御と不安の制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

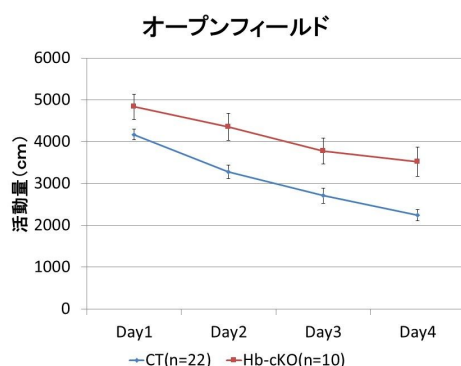


図1：オープンフィールドにおける活動量の

変化。一日10分間連続4日間実施。Hb-ckOマウスの活動量が有意に高い($p=0.0008$)。

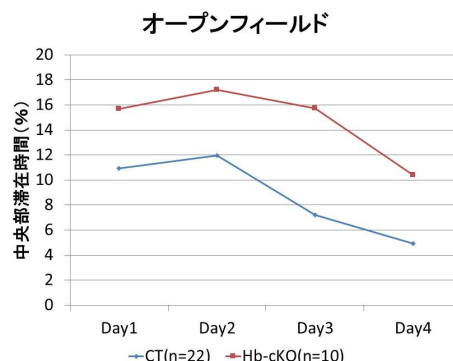


図2：オープンフィールドにおける活動量の変化。一日10分間連続4日間実施。Hb-ckOマウスが中央部滞在時間が有意に長い($p=0.0015$)。

(2) T字迷路を使った遅延時間ベースの意思決定課題においてHb-ckOマウスはコントロール群と同様に遅延時間が伸びるとより低報酬アームをより選ぶようになった(図3)。この結果よりHb-ckOマウスの遅延時間に対する報酬の割引はコントロール群と同様であることが示唆された。

遅延時間ベースの意思決定課題

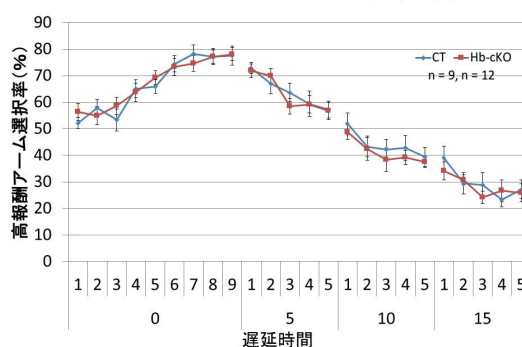


図3：遅延時間ベースの意思決定課題。高報酬アームを選択した場合にのみ遅延時間があり待たなければ報酬を得られない。遅延時間が長くなるにつれ高報酬アームの選択率は減少する。この選択率減少の傾向にグループ間に差は観察されなかった。

(3) 社会行動の観察 3 つに仕切られてそれぞれ中央で出入りできる箱を使用して実験を行った。右の部屋に空のかご、左の部屋にマウスの入った籠を置きそれぞれの部屋での滞在時間を計測した。一般的にマウスは仲間のいる部屋をより好み滞在時間が長くなる。Hb-ck0 マウスはマウスのいる部屋をより好む傾向がみられなかった(図4)。この結果より Hb-ck0 マウスは自閉症様の社会行動の減少が観察された。

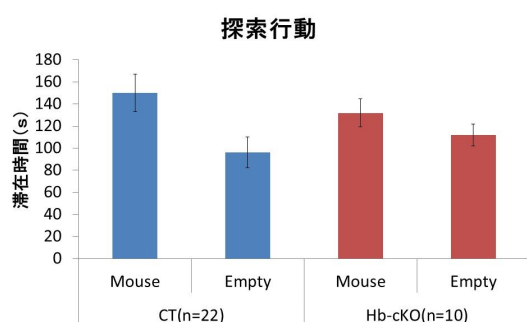


図 4: マウスのいる部屋といない部屋での滞在時間。コントロール群では有意にマウスのいる部屋での滞在時間がそうでない部屋に比べて有意に長いが Hb-ck0 マウスにその傾向はみられない。

これらの結果のより、内側手綱核の cAMP-GEFII は新奇環境における運動と不安の制御に必要な役割を果たしていることが示唆された。また社会行動においても内側手綱核のこの遺伝子が重要な役割を果たしていることも示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

1、Yuki Kobayashi, Naomi Kogo, Atsuko Oba, Hiroaki Kawasaki, Shigeyoshi Itohara, Striatal cAMP-GEFII is essential for controlling impulsivity and cued fear., Molecular Cellular and Cognition Society

(国際学会)、2016 年 11 月 10 日、サンディエゴ(アメリカ合衆国)

2、小林祐樹、向後直美、大葉敦子、川寄弘詔、糸原重美、Striatal cAMP-GEFII is essential for controlling impulsivity and cued fear., 日本神経科学学会大会、2016 年 7 月 22 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

〔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:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 祐樹 (Kobayashi Yuki)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号: 90738270