

機関番号：21601

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21791140

研究課題名 (和文) 統合失調症動物モデルにおける陰性症状発現機序の解明

研究課題名 (英文) The research for the mechanisms of negative symptoms in animal model of schizophrenia.

研究代表者

片山 規央 (KATATAMA TADAHIRO)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：50433149

研究成果の概要 (和文)：

- (1) 今回の研究では、ラットが社会的活動をしている時の前頭前皮質、視床背内側核の単一ニューロン活動を初めて記録した。更に、フェンサイクリジンがそれらの神経活動を変化させることを示した。
- (2) 腹側被蓋野ニューロンについては、社会的行動と報酬課題をしている時の神経活動を初めて記録し、フェンサイクリジンが社会的活動や報酬課題による神経活動を抑制することを示した。これらの結果から、今回の記録部位の神経活動が変化することが統合失調症の症状発現に関与していることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

- (1) This study demonstrated that a subset of neurons in the MD/CM was tonically activated by systemically administered PCP, although the proportion of neurons affected by PCP was much smaller in the MD/CM than in the mPFC.
- (2) Our present results indicate that PCP may affect firing activity of VTA neurons, which are involved in motivation, learning and social interaction. Therefore, repeated-alteration of VTA activity by chronically administered PCP may induce long-lasting changes in neural circuits to induce disturbed motivation and social interaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：精神医学、神経科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、動物モデル、フェンサイクリジン、前頭前皮質、報酬、単一ニューロン記録、視床背内側核、腹側被蓋

1. 研究開始当初の背景

- (1) 統合失調症の発症メカニズム、特に無為、自閉、感情鈍麻などの陰性症状についてはまだあまり解明されていない。
- (2) NMDA 受容体阻害薬であるフェンサイクリジン¹は、実験動物に統合失調症様の症状を発現し、統合失調症患者の既存の症状を悪化させることが知られている。
- (3) 統合失調症患者にて、前頭前皮質、視床背内側核、報酬系神経回路などの異常が指摘されている
しかし、フェンサイクリジンがこれらの部位の神経活動にどのような影響を与えるかは十分にはわかっていない。

2. 研究の目的

- (1) フェンサイクリジンの作用メカニズムを解明することにより、統合失調症の発症メカニズムの一端を知る。
- (2) ラットが社会的活動をしているときの前頭前皮質、視床背内側核、腹側被蓋野の神経活動を調べる。そして、それらの神経活動がフェンサイクリジン投与によってどのように変化するかを観察する。
- (3) ラットの腹側被蓋野ニューロンの社会的活動および報酬課題に対する活動を調べる。そして、それらの神経活動がフェンサイクリジン投与によってどのように変化するかを観察する。

3. 研究の方法

通常、統合失調症の動物モデルを用いた研究では、行動薬理的、組織学的、もしくは電気生理学的な手法など個別に行われることが多いが、本研究では組織学的、行動薬理的および電気生理学的の3種類の手法を組み合わせることで、より有意義なデータが得られるよう工夫した。

- (1) PCP 急性投与が社会的行動に関わる前頭前皮質と視床背内側核ニューロンの活動に及ぼす影響の検討

- ① 記録開始日の2週間以上前に、ペントバルビタール麻酔下で片側の前頭前皮質もしくは視床背内側核内にユニット記録用可動微小電極（(株)ユニークメディカル製）を挿入し、頭蓋上に固定する。

- ② 2週間以上の回復期間をおいた後、社会的接触性テスト等の陰性症状を評価する行動検査とニューロン活動の記録を実施する。社会的接触性テストのセット(56×56cm)にラットを入れ、十分に慣らす。その後ニューロンの記録とビデオ撮影を開始して30分間たってから初対面のラットをセットに入れ、更に30分記録する。
- ③ PCP(PCP群)ないしは生理食塩水(生食群)を10mg/kgの容量で腹腔内投与する(生食群の場合は、体重あたりPCP溶液と同容積の生理食塩水を投与)。
- ④ PCPもしくは生食投与30分後に、再度初対面のラットと社会的接触性テストと前頭前皮質もしくは視床背内側核ニューロン活動の記録を実施する。
- ⑤ 記録終了後、ペントバルビタールによる深麻酔下で記録部位をマーキングし、4%パラフォルムアルデヒド燐酸緩衝液・飽和ピクリン酸で灌流固定し、脳を摘出する。脳を凍結、薄切した後、チロシン水酸化酵素に対する免疫組織学的染色とニュートラルレッドによるニッスル染色を施し、採取部位を確認する。
- ⑥ PCP投与群と生食投与群間で、社会的接触性テスト中の前頭前皮質もしくは視床背内側核ニューロンの発火パターンの差異について検討する。

- (2) PCP 急性投与が社会的行動と報酬刺激に関わる腹側被蓋野ニューロンの活動に及ぼす影響の検討

- ① 記録開始日の2週間以上前に、ペントバルビタール麻酔下で片側の腹側被蓋野内にユニット記録用可動微小電極（(株)ユニークメディカル製）を挿入し、頭蓋上に固定する。
片側の内側前脳束には刺激用の金属電極を固定する。
- ② 2週間以上の回復期間をおいた後、報酬課題を行い、ラットに学習させる。報酬課題は、2000Hzと1000Hzの二種類の音を用いる。どちらかの音のを標的音とし、標的音の後には内側前脳束に報酬となる電気刺激が入る。非標的音の後には電気刺激は入らない。標的音は30%

の確率で呈示され、非標的音は70%の確率で呈示される。400試行を二回行い、標的音をラットに覚えさせる。

- ③ 翌日、陰性症状を評価する社会的接触性テストとニューロン活動の記録を実施する。社会的接触性テストのセット(56×56cm)にラットを入れ、十分に慣らす。その後ニューロンの記録とビデオ撮影を開始して30分間たってから初対面のラットをセットに入れ、更に30分記録する。
- ④ 社会的接触性テストの30分後には、報酬課題を行いながらニューロン活動を記録する。
- ⑤ 社会的接触性テストと報酬課題の後に、PCP(PCP群)ないしは生理食塩水(生食群)を10mg/kgの容量で腹腔内投与する(生食群の場合は、体重あたりPCP溶液と同容積の生理食塩水を投与)。
- ⑥ PCPもしくは生食投与30分後に、再度初対面のラットと社会的接触性テストと腹側被蓋野ニューロン活動の記録を実施する。報酬課題中の腹側被蓋野ニューロン活動の記録も行う。
- ⑦ 記録終了後、ペントバルビタールによる深麻酔下で記録部位をマーキングし、4%パラホルムアルデヒド燐酸緩衝液・飽和ピクリン酸で灌流固定し、脳を摘出する。脳を凍結、薄切した後、チロシン水酸化酵素に対する免疫組織学的染色とニュートラルレッドによるニッスル染色を施し、採取部位を確認する。
- ⑧ PCP投与群と生食投与群間で、社会的接触性テスト中と報酬課題中の腹側被蓋野ニューロンの発火パターンの差異について検討する。

4. 研究成果

- (1) 本研究では、ラットが社会的活動をしている時の前頭前皮質と視床背内側核の単一ニューロン活動を初めて記録した。
- (2) それらのニューロン活動をフェンサイクリジンが変化させることを初めて示した。これらの研究成果は、以下に示した学会と論文にて発表した。
- (3) ラットが社会的活動と報酬課題をしているときの腹側被蓋野の単一ニューロン活動を初めて記録した。

- (4) それらのニューロン活動をフェンサイクリジンが変化させることを初めて示した。これらの研究成果は、国内外の学会にて発表した。
- (5) 今回の研究によって、前頭前皮質、視床背内側核、腹側被蓋野の神経活動が変化することが統合失調症の症状発現の一端を担っていることが示唆された。

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1件)

- ① Jodo E, Katayama T, M Okamoto, Suzuki Y, Hoshino H, and Kayama Y
Differences in responsiveness of mediodorsal thalamic and medial prefrontal cortical neurons to social interaction and systemically administered phencyclidine in rats.
Neuroscience2010 (170) : 1153-1164

[学会発表] (計7件)

- ① Tadahiro Katayama
Effects of systemic phencyclidine on discharge activity of ventral tegmental neurons relevant to both reward and social behaviors in freely moving rats
neuroscience2010, Nov. 13-17, San Diego,
- ② Tadahiro Katayama
Phencyclidine affects firing activity of ventral tegmental area neurons related to both reward and social behaviors in rats
第33回日本神経科学大会
2010/09/02、神戸
- ③ Tadahiro Katayama
Effects of systemic phencyclidine on firing activity of ventral tegmental area neurons in a classical conditioning paradigm
The 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference
2010/04/12, Florence
- ④ Tadahiro Katayama
Effects of acutely administered phencyclidine on neuronal activity of the mediodorsal nucleus of the thalamus in freely moving rats
Neuroscience2009, Oct. 17-21, Chicago

- ⑤ Tadahiro Katayama
Effects of systemically administered
phencyclidine on firing activity of
ventral tegmental area neurons under a
classical conditioning paradigm in
rats
第 32 回日本神経科学大会
2009/09/18, 名古屋

[その他]

ホームページ等

<http://www.fmu.ac.jp/kenkyu/scripts/websearch/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片山 規央 (KATAYAMA TADAHIRO)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：5 0 4 3 3 1 4 9

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし