

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 28 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461775

研究課題名(和文)統合失調症動物モデルにおける認知障害発現に関わる神経機構の解明

研究課題名(英文)Neural mechanism of cognitive deficits in an animal model of schizophrenia

研究代表者

浄土 英一 (Jodo, Eiichi)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50211975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、電気生理学的測定に適した注意セット転換(ASS)機能検査システムの開発と、それを用いた健常動物および統合失調症モデル動物における注意セット転換機能に関するニューロン群の応答特性解明を目的として実施された。ニューロンのユニット活動と時間的同期が容易な視覚および聴覚刺激を弁別刺激とするASS機能検査システムを開発し、ラットを被験体として課題遂行中の内側前頭前皮質(mPFC)ニューロンのユニット活動を記録した。その結果、記録されたmPFCニューロンの約27%が注意転換に関連した発火活動変化を示し、さらにこの注意転換関連性応答には10タイプの活動パターンがあることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：This study was designed to develop a new measuring system that can measure the function of attentional-set shifting (ASS) with recording unit-activity of neurons in healthy animals and animal models of schizophrenia. We developed an ASS testing system, which uses visual and auditory stimuli that can readily be synchronized with neuronal activity as a discriminative stimulus. Using this system, single-unit activity of the infralimbic region in the medial prefrontal cortex was recorded during performing the task. The results showed that about 27% of neurons recorded exhibited ASS-relevant changes in firing activity, which were classified into 10 different types depending on response characteristics to stimuli.

研究分野：神経生理学

キーワード：前頭前皮質 注意 ユニット活動 phencyclidine 動物モデル 統合失調症

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は幻覚・妄想などの陽性症状と感情鈍磨・社会的引き籠り等の陰性症状を特徴とし、その多くが寛解・増悪を繰り返しながら慢性に移行する重篤な精神疾患である。近年、陽性・陰性症状とは別に、統合失調症における注意機能・作業記憶・概念形成障害などの認知機能障害が統合失調症の中核となる病態として注目されるようになってきた。認知障害の改善は統合失調症患者の社会復帰・適応を促進させる重要な要因であることが示されている。しかし、現在、臨床で用いられている統合失調症治療薬は、陽性症状の改善には高い有効性を示しているが、認知障害に対しては無効である場合が多い。このため、統合失調症の認知障害をターゲットとした新しい治療薬の開発が活発になっており、現在、アセチルコリン・ニコチン型受容体  $\alpha 7$  サブユニット作用薬等の薬物が認知障害改善薬として期待されている。しかし、統合失調症の認知障害発現に関わる具体的な神経活動ないし回路異常については現在ほとんど解明されておらず、また新薬が認知障害を改善する作用機序についても明らかになっていない。従って、統合失調症の認知障害を改善する有効な治療薬・治療法を開発するためには、まず、認知障害発現時に、どのような神経活動異常がどの領域でどのようなタイミングで生じているのかを解明することが重要である。この点を検討するためには、統合失調症患者と同様の認知障害が生じるモデル動物および検査課題を用いて、無麻酔状態でニューロン活動を記録する必要がある。しかしながら、げっ歯目動物を対象とした既存の認知障害評価課題は、刺激受容および認知処理開始のタイミングを明確に規定できず、よって、認知障害とニューロン活動との対応関係を検討するには適さないものが多い。

統合失調症の代表的な認知障害として注意方略転換 (ASS) の障害 (実行機能障害の一種) が知られているが、統合失調症の代表的な動物モデルである phencyclidine (PCP) 投与動物においても同様の障害が多数報告されている (Egerton et al., 2005)。現在主流となっているラット、マウス等の齧歯目動物を対象とした ASS 検査課題は、粒状物質が詰められた壺状の容器内に餌が隠されているか否かを、粒状物質の匂いなしは肌理により弁別させるといふ、いわゆる pot テストである。しかしながら、このような pot テストは匂いおよび媒質の肌理が弁別刺激になっているため、動物が弁別刺激を受容したタイミングを正確に把握することが困難であり、また、課題の性質上、多数試行を実施することができない。したがって、認知活動と神経活動との時間的対応関係を調べる電気生理学的計測には不適切な課題と考えられる。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、時間分解能の高い電気生理学的記録に最適化された ASS 機能検査課題を開発し、脳波、局所電場電位だけでなく、ニューロンの単一ユニット活動も記録可能な認知機能評価システムの構築と、課題遂行時のニューロン活動特性を明らかにする。

PCP は統合失調症と極めて類似した症状を生じさ

せる麻薬として知られており、これを投与された動物は現在、代表的な薬理学的統合失調症動物モデルと考えられている。PCP が統合失調症様の症状を引き起こすメカニズムについては未解明の部分も多いが、我々は世界に先駆けて、PCP 投与により前頭前皮質ニューロンの持続性興奮が生じること、この興奮が主に海馬からの AMPA/kainate 受容体を介したグルタミン酸入力により引き起こされていること等を明らかにしてきた (Suzuki et al., 2002, 2003; Jodo et al., 2005; Katayama, et al., 2007)。そこで本研究では、フェンサイクリジン (PCP) 投与動物を統合失調症のモデル動物として、統合失調症の認知障害に相当する障害を再現可能でかつ電気生理学的計測に適している行動評価 (検査) パラダイムを確立し、新たな電気生理学的薬物評価システムの開発に寄与することを目的として実験を実施した。

## 3. 研究の方法

### 被験体

雄の Long Evance ラット、20 匹 (400 ~ 500 g)、福島県立医科大学実験動物研究施設で、温度、湿度が一定、12 時間/12 時間の明暗サイクル、餌及び水が自由に摂取できる環境下で飼育された。なお、本研究計画は福島県立医科大学実験動物倫理委員会の承認を得て実施された。

### 電極埋め込み手術

ラットは外科期深度のペントバルビタール麻酔下 (60mg/kg, i.p.) で脳定位固定装置 (ナリシゲ製) に固定された。キシロカイン (2%) による局所麻酔処置の後、頭皮を切開し、右側の内側前頭前皮質 (infralimbic area; AP: 2.9, ML: 1.2, DV: 3.5 mm; 外側方向に 5° 倒して刺入) にユニット活動および脳波記録用の小型マニピュレータ付き微小金属微小電極 (先端抵抗 0.7 ~ 1.0 M $\Omega$ ) を、内側前脳束 medial forebrain bundle (AP: -2.7, ML: 1.64, DV: 7.95 mm) に刺激用の双極電極を刺入し、また、脳波記録用のステンレス製ネジ電極 (直径 1.4mm) を硬膜上 (AP: -1.5, ML: 1 mm, AP: 10, ML: 1 mm) に配置した。各電極からのリード線をソケットにはんだ付け後、デンタルセメントとアンカーボルトで頭蓋上に固定した。術後、頭皮切開部位に抗生剤軟膏を塗布した。術後 2 週間の回復期間をおいた後、以下の課題訓練を開始した。

### Attention set-shifting (ASS) 課題

ラットは以下の課題が遂行できるように、後に述べる訓練スケジュールに従い訓練された。ラットは実験箱 (検査装置、次項参照) に入れられ、12 秒おきに箱前壁の左右いずれかに光刺激が提示されるのと同時に前後 2 つのスピーカーから高低 (周波数) いずれかの音刺激が提示された。この際、光、音いずれか一方の感覚モダリティの刺激のみが弁別刺激として機能する。光が弁別刺激になっている場合 (音は課題に無関係) ラットは弁別刺激提示時間内に光刺激が提示されている側の溝に鼻先を入れると、その 0.5 秒後に報酬刺激 (内側前脳束 MFB への通電刺激; 140 ~ 190  $\mu$ A, 1ms, 100Hz, 0.4s) が与えられ、音が弁別刺激となる場合 (光は課題に無関係) あらかじめ各音刺激に割り当てられている側 (e.g. 低音 右) の溝に鼻先を入れると報酬が与えられる。正反応率が 2 セッション (1 セッション/200 試行) 連続して 80% 以上になった段階で、弁別刺激となる感覚モダリテ

ィを課題の途中で入れ替える、set-shifting を実施した。

弁別刺激となる視覚および聴覚刺激の呈示時間は3秒、聴覚刺激の音圧は80dB (SPL)、周波数は2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000 Hz (この中から周波数差が1オクターブ以上のある任意の2音を刺激として使用)、視覚刺激の輝度は5cd/m<sup>2</sup>とした。条件(弁別)刺激と条件反応との時間的継起関係を図3\_1、図3\_2に示す。

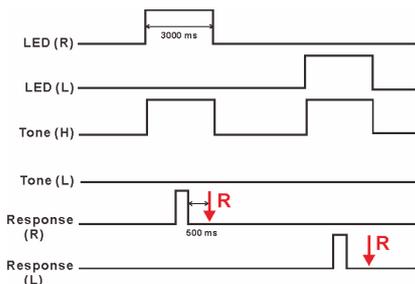


図3.1. 弁別刺激が視覚刺激時の刺激と反応(nose poking)との時系列模式図

視覚刺激(LED)は右(R)ないし左(L)に呈示され、聴覚刺激は高い周波数と低い周波数のいずれかが呈示される。Rは報酬刺激として呈示される内側前脳束への通電刺激を表す。

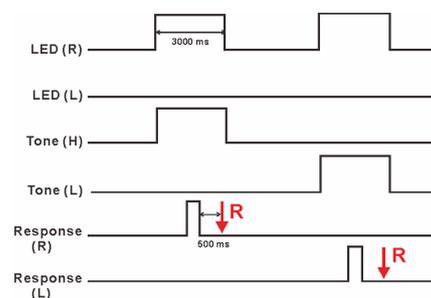


図3.2. 弁別刺激が聴覚刺激時の刺激と反応(nose poking)との時系列模式図

課題の訓練スケジュールは以下の手順で実施した。

〔第1段階〕自己刺激行動の確立

左右いずれのオペラント反応溝に鼻先を入れても、反応の時間間隔が1秒以上であれば、報酬刺激(内側前脳束への通電刺激)をあたえ、安定したオペラント反応(nose poking)を形成させる。その際、20回/min以上の自己刺激行動が生じる最小電流値を、第2段階以降の訓練で報酬刺激の通電電流値として用いた。ただし、訓練試行の過程で、ラットの行動状況から報酬刺激の報酬価が十分でないと判断される場合には適宜通電電流値を増減させた。

〔第2段階〕単一感覚モダリティ刺激に対する条件行動の確立

弁別刺激となる音刺激(高低)ないしは光刺激(左右)を、10~20試行ごとに高低(音刺激)ないし左右(光刺激)を切り替えることにより、弁別刺激とnose poking位置(左右)との関係を学習させる。この段階では、基本的に弁別刺激となるモダリティの感覚刺激しか呈示しないが、弁別刺激として光刺激を提示する場合のみ、警告刺激として、弁別刺激として用いられない周波数の音刺激(8000Hzの純音)を同時提示する。正答率が80%を超えるまでこの条件での訓練を実施。

〔第3段階〕2種類の感覚モダリティ刺激状況下での選択的条件行動の学習

左右いずれかの光刺激と高低いずれかの音刺激を3秒間同時提示し、弁別刺激となっている感覚モダリティ刺激に対する弁別反応を学習させる。「誤反応をしても弁別刺激呈示期間中(3秒間)に正反応をすれば、報酬刺激が与えられる」条件で訓練を実行し、正答率が80%を超えるまでこの条件での課題訓練を続行する。なお、この段階ではset-shiftingは実施しない。

〔第4段階〕2種類の感覚モダリティ刺激状況下での選択的条件行動の確立

「弁別刺激呈示期間中の最初のpoking反応が正反応の時のみ、報酬刺激が与えられる」正規の課題条件で訓練し、正答率が80%を超えるまでこの課題訓練を続行する。ただし、ラットの行動特性を考慮し、誤反応をした場合でも、0.8秒以内に正反応をしない場合は正反応とみなし、報酬刺激を与える(課題遂行に対する動機づけ維持に重要)。

〔第5段階〕ASS課題の導入

正答率が2セッション(200試行/session)連続して80%を超えた場合、弁別刺激となる感覚モダリティを課題の途中で入れ替えて(set-shifting)課題を続行する。set-shift後は、「誤反応をしても弁別刺激呈示期間中(3秒間)に正反応をすれば、報酬刺激が与えられる」条件設定を行い、真の正答率(誤反応を伴わない正反応比率)が80%を超えるまで課題試行を続ける(課題遂行に対する動機づけ維持に重要)。

#### Attention set-shifting 検査装置

外側を電氣的にシールド処置された透明なアクリル箱の上部に前後各1個の音刺激用スピーカー、箱前面下部に光刺激用の発光ダイオードおよびオペラント反応(nose poke)用の溝が左右各1個設置されたものを検査用実験箱として作製した。下部の2つのオペラント反应用溝には光センサが取り付けられており、ラットが溝の中に鼻先を入れている(nose poking)か否かを非接触性に検知することが可能である。感覚刺激および報酬刺激(脳内報酬領域への通電)出力、行動反応モニタリング(センサー入力)は2台のコンピュータにより管理され、多様な強化スケジュール・刺激条件で検査課題が実施できるような計測制御プログラムを作成した。

#### 電気生理学的記録

ユニット記録と局所電場記録用のマニピュレータ付き微小金属電極および脳波用ネジ電極からの信号は、被験体頭部に固定されたソケットに直接装着されたヘッドアンプ(インピーダンスコンバータ)を介して、生体信号増幅器(AB611J, 日本光電製)に入力され、増幅された後、市販のインターフェース装置(MicroCERD1401, Cambridge Electronics製)を介して離散値化し、コンピュータに入力・処理した。生体増幅器のフィルタ帯域設定は、500~3000Hz(ユニット記録)0.5~300Hz(局所電場、脳波)とした。コンピュータに入力されたデータは、信号記録・解析ソフトウェアSpike2(Cambridge Electronics製)を用いてハードディスクに保存した。内側前頭前皮質からの信号はSpike2のspike sorting機能を用いて

単一ユニットに分離した。

### データ解析

ニューロンの反応ないし応答特性は、以下の基準に同定した。条件刺激ないし弁別刺激に対するニューロン応答の有意性を判定する場合は、まず、刺激開始時点に同期させた累積ヒストグラム (1 bin = 10ms) を作成し、刺激開始直前 3 秒間の平均値 (ベースライン値) を求めた。次に、1 bin の発火カウント数が刺激呈示直後からの 1.0 秒間および 3 秒後から 3.5 秒後までの期間でベースライン値  $\pm 2SD$  を超える bin を検出し、その bin から連続 5 つの bin の平均発火カウント数がベースライン値  $\pm 2SD$  を超えていた場合、有意なニューロン応答 (興奮ないし抑制) とみなした。Set-shifting 前後のニューロン活動変化の有意性を判定する場合は、1bin が 5s の発火ヒストグラムを作成し、shift change 前の平均発火頻度をベースラインとして、shift change 後、ベースライン値  $\pm 2SD$  を超える bin を検出し、その bin から連続 5 つの bin の平均発火カウント数がベースライン値  $\pm 2SD$  を超えていた場合、shift change による有意な発火活動変化とみなした。

### 薬物の投与方法

PCP 投与群のラットは、set-shifting 前の課題遂行成績 (正答率) が 80% を超えた時点で、生理食塩水に溶解させた PCP を 1 日 1 回 (10mg/kg, i.p.) ないし 2 回 (5mg/kg, i.p.) 10 日間投与された。統制群のラットは、PCP 群と体重あたり同容積の生理食塩水 (1ml/kg, i.p.) が同様の手続きで投与された。いずれの群においても、最後の投与から 1 週間後に set-shifting 課題を実施した。

### 脳組織標本の作製

実験終了後、ペントバルビタールによる深麻酔下で、5%フェロシアン化カリウムを含む 10%ホルムアルデヒド生理食塩水で灌流・固定し、脳を摘出。同灌流液に 24 時間つけた後、ドライアイスで凍結し、ミクロトームを用いて 50  $\mu$ m の厚さで薄切、プレパラート上に固定。乾燥後、ニュートラルレッドで染色した。

## 4. 研究成果

### [1] 課題進行中の内側前頭前皮質ニューロンのユニット活動

内側前頭前皮質 infralimbic 領域で、総計 127 個のニューロンのユニット活動を記録した (図 4\_1 参照)。そのうち、56 個 (44.1%) のニューロンが課題関連性の応答を示し、そのうち、19 個のニューロンが条件刺激にのみ応答し、37 個のニューロンが set-shifting に関連した応答変化を示した。set-shifting に関連した応答変化を示したニューロンのうち、3 個のニューロンは個別の条件刺激ないしは MFB 脳内刺激には有意な応答を示さず、set-shifting 直後に有意な一過的自発発火頻度変化を示した。

set-shifting 前の自発発火頻度の平均値は、有意な課題関連性応答を示したニューロン群が 5.1 spikes/s、有意な課題関連性応答がなかったニューロン群は 1.8 spikes/s で、両群間に有意な差異が認められた (対応のある t 検定:  $t=4.06$ ,  $p<0.001$ )。



図 4\_1. 内側前頭前皮質におけるユニット活動の記録部位 (青い部分) を示した組織写真。

set-shifting 前後におけるニューロン応答変化について以下のとおりである。

#### set-shifting 前のニューロン応答

条件刺激に対する興奮性応答	11 (11/56, 19.6%)
条件刺激に対する抑制性応答	13 (13/56, 23.2%)
MFB 刺激(報酬)に対する興奮性応答	12 (12/56, 21.4%)
MFB 刺激(報酬)に対する抑制性応答	12 (12/56, 21.4%)

#### set-shifting 前後での条件刺激に対する応答変化

シフト前	シフト後
a) 興奮性応答	有意な応答なし 5 (5/37, 13.5%)
b) 抑制性応答	有意な応答なし 3 (3/37, 8.1%)
c) 有意な応答なし	興奮性応答 6 (6/37, 16.2%)
d) 有意な応答なし	抑制性応答 11 (11/37, 29.7%)

#### set-shifting 前後での MFB 刺激に対する応答変化

シフト前	シフト後
e) 興奮性応答	有意な応答なし 8 (8/37, 21.6%)
f) 抑制性応答	有意な応答なし 5 (5/37, 13.5%)
g) 有意な応答なし	興奮性応答 0 (0/37, 0%)
h) 有意な応答なし	抑制性応答 5 (5/37, 13.5%)

#### set-shifting 直後に自発発火頻度が変化

i) 一過的興奮	2 (2/37, 5.4%)
j) 一過的抑制	1 (1/37, 2.7%)

以下に ASS 課題における代表的な 4 タイプのニューロン応答の典型例を示す。

個別の弁別刺激には応答しないが、set-shifting 後に一過的な自発発火頻度の低下を示すタイプ (図 4\_2 参照)、上述の j) に相当。

個別の弁別刺激には応答しないが、set-shifting 後に一過的な自発発火頻度の増加を示すタイプ (図 4\_3 参照)、上述の i) に相当。

弁別刺激呈示直前の 2 秒前から発火頻度が漸次的に増大し、弁別刺激の定時後、発火頻度が 1 秒以内にベースラインレベルに戻る。特に set-shifting 後の 100 試行くらいの間、顕著になるタイプ (図 4\_4 参照)、上述の c) に相当。

set-shifting 前は MFB 脳内刺激に対して強い興奮性応答を示すが、set-shifting 後は興奮性応答をほとんど示さなくなる (図 4\_5 参照)、上述の e) に相当。

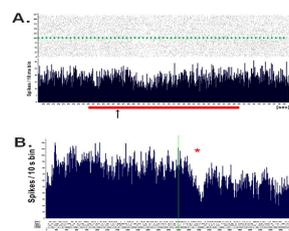
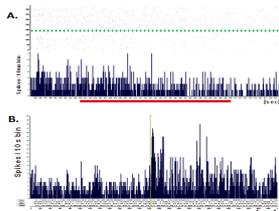
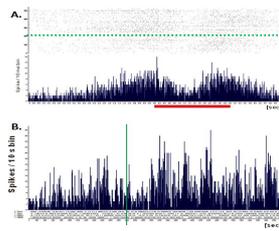


図 4\_2. Set-shifting 後に一過的な自発発火頻度の低

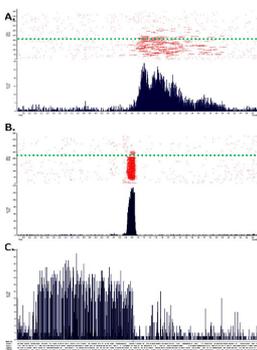
下を示す内側前頭前皮質 (mPFC) ニューロンの一例。  
 A. 弁別刺激に対する mPFC ニューロンの単一ユニット活動を示すラスタ表示 (上) とその累積ヒストグラム (下)。横軸の赤い直線は弁別刺激の呈示期間を表す。矢印 ( ) はオペラント (nose poking) 反応の平均反応時間を表す。平均的にこの 0.5 秒後に報酬刺激として内側前脳束への電気刺激が与えられた。  
 B. set-shifting 前後の mPFC ニューロンの自発発火頻度変化。このニューロンは set-shifting 後、\*印の時点で顕著な自発発火頻度の低下を示した。緑色の線は set-shifting が開始された時点を表す。



**図 4.3.** Set shift 後に自発発火頻度の増加を示す内側前頭前皮質 (mPFC) ニューロンの一例。  
 A. 弁別刺激に対する mPFC ニューロンの単一ユニット活動を示すラスタ表示 (上) とその累積ヒストグラム (下)。横軸の赤い直線は弁別刺激の呈示期間を表す。矢印 ( ) はオペラント反応の平均反応時間を表す。  
 B. set-shifting 前後の mPFC ニューロンの自発発火頻度変化。このニューロンは set shift 後 (緑色の縦線の右側部分) 自発発火頻度の増加を示した。



**図 4.4.** 弁別刺激呈示直前に漸次的な発火頻度の増加を示す内側前頭前皮質 (mPFC) ニューロンの一例。  
 A. 弁別刺激に対する mPFC ニューロンの単一ユニット活動を示すラスタ表示 (上) とその累積ヒストグラム (下)。横軸の赤い直線は弁別刺激の呈示期間を表す。矢印 ( ) はオペラント反応の平均反応時間を表す。このニューロンは弁別刺激呈示直前に漸次的な発火頻度増大を示し、この傾向は set shift 後 (緑色の点線の上側部分) に顕著となる。  
 B. set-shifting 前後の mPFC ニューロンの自発発火頻度変化。緑色の縦線は set-shifting 時点を示す。



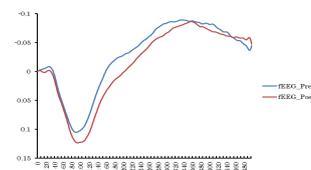
**図 4.5.** MFB 脳内刺激に対する興奮性応答が set-shifting 後にほぼ消失する内側前頭前皮質 (mPFC) ニューロンの一例。

A. 弁別刺激に対する mPFC ニューロンの単一ユニット活動を示すラスタ表示 (上) とその累積ヒストグラム (下)。横軸の赤い直線は弁別刺激の呈示期間を表す。矢印 ( ) はオペラント反応の平均反応時間を表す。グラフ中の緑の点線は set-shifting 時点を示す。  
 B. 正しいオペラント反応をした時点で同期させて表示した mPFC ニューロンの単一ユニット活動のラスタ表示 (上) とその累積ヒストグラム (下)。横軸の赤い直線は MFB 刺激 (報酬) の呈示期間を表す。  
 C. set-shifting 前後の mPFC ニューロンの自発発火頻度変化。緑色の縦線は set-shifting 時点を示す。

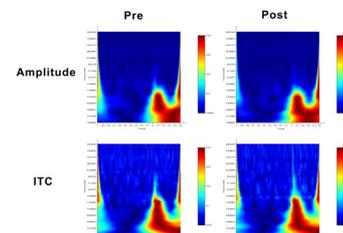
## [2] 条件刺激に対する内側前頭前皮質誘発フィールド電位

ニューロンのユニット活動記録と同時・同部位 (内側前頭前皮質 infralimbic 領域) で、条件刺激に対する誘発フィールド電位を記録し、波形、時間周波数特性、各周波数成分の試行間同期性 (inter-trial coherence : ITC) に関して、set-shifting 前後で差異があるのか検討した。記録された誘発フィールド電位には、条件刺激定時後 100 ms 近傍に陽性の明瞭なピークを有する P100 成分と、条件刺激定時後 350 ms 近傍に陰性のピークを有する緩電位変動成分の N350 が同定された (図 4-10 参照)。しかし、いずれの誘発電位成分においても、振幅、潜時に set-shifting 前後で有意な変化は認められなかった ( $p > 0.5$ )。

誘発フィールド電位に対して、wavelet 解析を用いて時間周波数解析を実施し、各周波数成分の電位絶対値および試行間位相同期性 (試行間における各周波数成分の位相一致度ないし一貫性) が set-shifting により影響を受けるのか検討した。図 4-11 の総加算平均図から明らかのように、いずれの周波数帯域においても、電位絶対値および ITC 値に set-shifting による有意な変化は認められなかった ( $p > 0.4$ )。



**図 4.10.** set-shifting 前および後の条件刺激に対する内側前頭前皮質 infralimbic 領域の総加算誘発フィールド電位 (横軸の単位は ms)



**図 4.11.** set-shifting 前 (Pre) と shifting 後 (Post) の条件刺激に対する内側前頭前皮質 infralimbic 領域から記録された誘発フィールド電位の時間周波数解析と

試行間位相同期性 (ITC)

条件刺激は横軸 (時間軸) の 0 (矢印) の時点から 3 秒間呈示。縦軸は周波数 (Hz)

### [3]PCP の反復投与が set-shifting 成績におよぼす影響

5 匹のラットに PCP を反復投与して、PCP の反復投与が set-shifting 後の課題成績におよぼす影響について検討した。set-shifting 開始後に set-shifting が完了したとみなされた時点 (連続した 20 試行中 18 試行で正反応) までに要する平均試行数は、PCP 投与群が 232 試行、統制群 183 試行で、平均で見ると PCP 投与群が学習完成までより多くの試行を要しているように見えるが、両群間の値に統計学的有意差は認められなかった ( $p > 0.6$ )。従来の研究文献を参考に投与方法を変えて試してみたが、研究期間内に PCP 投与群での顕著な set-shifting 障害を引き起こすことはできなかった。PCP 投与群で set-shifting 障害が確認できないと、統合失調症の認知障害動物モデルとしての以降の実験が意味をなさなくなるので、本研究期間内における PCP 反復投与動物に対する電気生理学および薬理学的実験を断念した。

### [4]考察と今後の展望

本研究は、電気生理学的測定に適した注意セット転換 (ASS) 機能検査システムの開発と、それを用いた健常動物および統合失調症モデル動物における注意セット転換機能に関与するニューロン群の応答特性解明を目的として実施された。本研究におけるニューロン活動記録部位である内側前頭前皮質 infralimbic (mPFC\_IL) 領域は、破壊実験等で注意転換機能、特に extra-dimensional shifting 機能に重要な役割を有している脳領域と考えられている (Dalley et al., 2004)。しかしながら、注意転換時にこの領域のニューロンがどのような発火活動を示すのかについては、ほとんど知られていなかった。そこで本研究では、ニューロンのユニット活動等の電気生理学的指標の計測に適した ASS 機能検査システムを開発し、ASS 課題遂行中の mPFC\_IL ニューロン活動を記録した。その結果、記録された mPFC\_IL ニューロンの約 27% が注意転換に関連した発火活動変化を示し、この発火活動には 10 タイプの活動パターンが存在することを示した。この結果から、mPFC\_IL 領域のニューロンは注意転換時に一様な応答をするのではなく、多様な活動パターンを示すことが明らかとなった。これらのニューロン群の活動は注意転換機能の正常な発現・維持に何らかの役割を有していると考えられるので、統合失調症疾患モデル動物でこれらのニューロン活動パターンがどのように変化するかを検討することが、疾患モデル動物における神経回路異常を明らかにする上で重要である。

残念ながら、本研究で統合失調症動物モデルとして用いた PCP 反復投与ラットで、ASS 課題遂行成績に顕著な低下が認められず、研究期間内に注意転換障害が確認された疾患モデル動物からユニット活動を記録することができなかった。PCP 反復投与動物は、媒質の肌理と匂いを条件刺激とする ASS 課題 (pot テスト) では注意転換障害を示すこ

とが報告されている (Egellton et al., 2008) ので、本研究で開発した ASS 機能検査システムの注意転換障害検出感度が、少なくとも PCP 反復投与動物に対してはいわゆる pot テストより低い可能性が考えられる。その原因として、本研究で用いた ASS 課題は pot テストより習得が難しく、注意転換完了までに要する試行数も多く必要であるため、PCP 投与群と統制群との差異が矮小化されてしまった可能性がある。今後は注意転換学習がより速く進行するように、課題条件および条件づけスケジュールの改良を実施し、障害検出感度の向上を達成したい。

将来的には、改善された検査システムを用いて、統合失調症モデル動物における認知障害発現に関与する神経回路異常を明らかにし、新たな認知障害改善薬及び治療ストラテジーの開発に寄与したい。

## 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)

Eiichi Jodo, Tadashi Katayama, Yoshiaki Suzuki, Satoshi Eifuku. Various responses of neurons in the ventro-medial prefrontal cortex of rats during performing an attentional-set shifting task. 2014.09.12, 第 37 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜.

Tadahiro Katayama, Eiichi Jodo, Yoshiaki Suzuki, Satoshi Eifuku. A comparison between the firing activities of rat basolateral amygdala neurons in a socially interactive situation and in a novel environment. 2015.07.29, 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場.

[図書](計 1 件)

Eiichi Jodo, "Phencyclidine and firing activity of neurons", "Phencyclidine psychosis", In **Neuropathology of drug addiction and substance misuse** (Ed. by Victor Preedy), 2016, p.593-603, p.703-713, Academic Press.

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浄土 英一 (Jodo, Eiichi)  
福島県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 50211975

### (2) 研究分担者

鈴木 喜明 (Suzuki, Yoshiaki)  
福島県立医科大学・医学部・博士研究員  
研究者番号: 80423797