

モデルマウスによる精神疾患の神経回路病態の解明

大阪大学 蛋白質研究所 高次脳機能学研究室

疋田 貴俊

【研究の背景と目的】

精神疾患は遺伝要因と環境要因の組み合わせによって発症する複合疾患である。統合失調症をはじめとした精神疾患においては幻覚妄想などの精神症状がみられる前に認知障害が存在するが、その神経基盤については明らかではなかった。われわれは独自に開発した神経回路制御法を用いた一連の研究によって特定の神経回路がそれぞれ固有の行動を司ることを見いだしてきた (1-6)。それに対して、精神疾患でみられる認知障害に関連する神経回路制御機構は明らかになっていない。

大脳基底核は運動制御のみならず認知機能などの高次脳機能を司る脳部位である (7)。パーキンソン病やハンチントン病といった運動障害を伴う神経疾患に加えて、統合失調症や薬物依存などの精神疾患の病態にも大脳基底核が関与する (8, 9)。大脳基底核の主要核である線条体および側坐核には、ドーパミンD1受容体とサブスタンスP受容体を特異的に発現する中型有棘神経細胞 (D1-MSNs) と、ドーパミンD2受容体とエンケファリン受容体を特異的に発現する中型有棘神経細胞 (D2-MSNs) の2種類の投射神経が、それぞれ直接路と間接路の2つの神経回路を構成している (7, 10)。これまでに私たちは大脳基底核の直接路と間接路のそれぞれの神経細胞に特異的に破傷風菌毒素を発現させる可逆的神経伝達阻止法を用いて、直接路は報酬行動に、間接路は忌避行動に重要な役割を担っていることを示してきた (1, 3)。

本研究では、マウスに対してヒトにもトランスレーション可能なタッチスクリーン認知学習装置を用いた認知課題を導入し、大脳基底核の直接路と間接路のそれぞれに特異的な可逆的神経伝達阻止法を用いて、認知学習に関与する神経回路機構を明らかにする。

【方 法】

全ての動物実験は大阪大学蛋白質研究所の動物実験に関する指針に従った。大脳基底核の直接路および間接路を構成する線条体の中型有棘細胞に特異的に発現する神経ペプチドであるサブスタンスP遺伝子あるいはエンケファリン遺伝子上流域のプロモーター約2 kbpと、テトラサイクリン依存性転写因子を持つアデノ随伴ウイルス (AAV) を文献 (1) に従い定位的にTNトランスジェニックマウスとその同胞野生型マウスの側坐核、背側線条体内側部、背側線条体外側部のそれぞれに投与を行った。AAV投与2週間後より行動実験を行った。行動実験前に3日間にわたり一日2時間に飲水制限を行った。Campden Instruments社製タッチスクリーン認知学習装置を用いた。報酬には10%に希釈したコンデンスミルクを用いた。左右のタッチスクリーンのどちらかを報酬と関連づけキューの提示後に0.5mLの報酬を与えた (CS+)。他のタッチスクリーンに現れるキューは無報酬とした (CS-)。一回のセッションで40試行を行い、それぞれの試行でCS+、CS-それぞれのタッチスクリーンあるいは報酬のどこへアプローチしたかを観察した (11)。

【結 果】

タッチスクリーン認知学習測定装置を用いて、タッチスクリーンに表示されるキュー(CS)と報酬を関連づけさせる認知学習課題を行った。野生型マウスに対して、報酬と関連づけさせるキュー(CS+)と無報酬と関連づけさせるキュー(CS-)をランダムに提示すると、セッションを繰り返す毎にCS+へのアプローチ行動(sign-tracking)が増加した。一方、キューに接近することなく報酬に向かう行動(goal-tracking)は減少した。これらの結果は、タッチスクリーンによる認知学習課題によって、マウスにタッチスクリーンに表示される報酬と関連づけたキューに対するパブロフ型条件付け認知学習が成立していることを示している。このパブロフ型条件付け認知学習の神経回路機構を調べるために、側坐核、背側線条体内側部、背側線条体外側部のそれぞれに、大脳基底核神経回路の直接路あるいは間接路に特異的な可逆的神経伝達法を適用した。側坐核の直接路を遮断すると、sign-trackingの増加およびgoal-trackingの減少がみられなくなった。それに対して側坐核の間接路遮断の影響は見られなかった。また、背側線条体内側部あるいは背側線条体外側部における直接路あるいは間接路の遮断の影響はなかった。これらの結果から、パブロフ型条件付け認知学習に側坐核の直接路が特異的に関与することが示された。

【考 察】

パブロフ型条件付け認知学習において側坐核へのドーパミン放出が重要であることが報告されている(12-14)。直接路にはドーパミンD1受容体の特異的に発現している(1)。側坐核へのドーパミン放出が直接路のD1受容体を刺激し、パブロフ型条件付け認知学習につながっていると考えられる。これまでの私たちの一連の研究から、側坐核の直接路は報酬に基づく場所関連学習に重要であることを示している(1-5)。また、精神疾患モデルマウスであるヒト変異型DISC1トランスジェニックマウスで報酬に基づく場所関連学習の低下がみられることから、認知学習障害への特定神経回路の関与が想定される(15)。

パブロフ型条件付け認知学習は、薬物依存の成立や再燃に深く関与していることが知られている。私たちはこれまでに、薬物依存の成立に側坐核の直接路が重要であることを示しており(1, 3)、薬物依存病態とパブロフ型条件付け認知学習の両方に共通の神経回路が関与することが明らかになった。

【結論と今後の課題】

マウスの認知行動における特定神経回路の役割を明らかにすることが出来た。本研究に用いたタッチスクリーン学習装置を用いた認知学習課題はヒトにトランスレーション可能なことから、今後、統合失調症モデルマウスをはじめとした精神疾患モデルマウスの認知学習行動を解析することによって、それぞれの精神疾患特異的な神経回路病態を明らかに出来ることが期待される。神経回路に着目することで、統合失調症をはじめとした精神疾患病態の解明や新しい治療法の開発につながると考えられる。

【参考・引用文献】

- 1) Hikida T., Kimura K., Wada N., Funabiki K. and Nakanishi S. : Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron*, 66 : 896-907, 2010.
- 2) Yawata S., Yamaguchi T., Danjo T., Hikida T. and Nakanishi, S. : Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109: 12764-12769, 2012.

- 3) Hikida T., Yawata S., Yamaguchi T., Danjo T., Sasaoka T., Wang Y. and Nakanishi S. : Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110 : 342-347, 2013.
- 4) Macpherson T., Morita M. and Hikida T. : Striatal direct and indirect pathways control decision-making behavior. *Front. Psychol.*, 5 : 1301, 2014.
- 5) Hikida T., Morita M. and Macpherson T. : Neural mechanisms of the nucleus accumbens circuit in reward and aversive learning. *Neurosci. Res.*, 108 : 1-5, 2016.
- 6) Macpherson T., Morita M., Wang Y., Sasaoka T., Sawa A. and Hikida T. : Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. *Learn. Mem.*, 23 : 359-364, 2016.
- 7) Graybiel A.M. : The basal ganglia. *Curr. Biol.*, 10 : R509-R511, 2000.
- 8) Elliott R., McKenna P.J. Robbins T.W. and Sahakian B.J. : Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychol. Med.*, 25 : 619-630, 1995.
- 9) Cardinal R.N. and Everitt B.J. : Neural and psychological mechanisms underlying appetitive learning: Links to drug addiction. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 14 : 156-162, 2004.
- 10) Kaneko S., Hikida T., Watanabe D., Ichinose H., Nagatsu T., Kreitman R.J., Pastan I. and Nakanishi S. : Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. *Science*, 289 : 633-637, 2000.
- 11) Macpherson T. and Hikida T. : Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. *Frontiers in Neuroscience*, 12 : 418, 2018
- 12) Dalley J. W., Chudasama Y., Theobald D. E., Pettifer C. L., Fletcher C. M., and Robbins T. W. : Nucleus accumbens dopamine and discriminated approach learning: interactive effects of 6-hydroxydopamine lesions and systemic apomorphine administration. *Psychopharmacology*, 161 : 425- 433, 2002.
- 13) Parkinson J. A., Dalley J. W., Cardinal R. N., Bamford A., Fehnert B., Lachenal G., Rudarakanchana N., Halkerston K. M., Robbins T. W., and Everitt B. J., : Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function. *Behav. Brain Res.*, 137 : 149- 163, 2002.
- 14) Flagel S. B., Clark J. J., Robinson T. E., Mayo L., Czuj A., Willuhn I., Akers C. A., Clinton S. M., Phillips P. E. M., and Akil H., A selective role for dopamine in stimulus- reward learning. *Nature*, 469 : 53- 57, 2010.
- 15) Hayashi Y, Sawa A, Hikida T. Impaired hippocampal activity at the goal zone on the place preference task in a DISC1 mouse model. *Neurosci. Res.*, 106: 70-73, 2016.