

課題番号 102

## 神経発達障害仮説に基づく統合失調症モデルラットの 行動異常と脳形態異常の関連

### [1] 組織

代表者：古家 宏樹  
(国立精神・神経医療研究センター)  
対応者：領家 梨恵  
(東北大学加齢医学研究所)  
橋本 照男  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費3万円

### [2] 研究経過

統合失調症は陽性症状、陰性症状、認知機能障害を特徴とする精神疾患である。同疾患では、病初期から脳形態の異常が観察され、生後早期の神経発達障害が推測されるが、各脳領域の形態と各症状との関連は明らかでない。また同疾患ではシナプスの形成異常や大脳白質構造の変化が観察され、精神症状と脳領域間の結合性の異常との関連が示唆される。一方、発達初期にグルタミン酸 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬を投与されたラットは、成長後に統合失調症に類似した神経解剖学的、行動学的異常を呈するため、神経発達障害仮説に基づく有力な統合失調症モデルといえる(古家、2016)。しかし、これまで同モデルにおける脳画像解析の報告はなく、行動異常の責任領域は同定されていない。そこで本課題では、MRI 画像法を利用し、新生仔期 NMDA 受容体遮断ラットの各脳部位の体積および脳領域間の構造的結合性と各行動試験スコアとの関連を調べることにより、多様な統合失調症様行動と対応した脳の形態学的変化を特定することを目的とする。以下、研究活動状況の概要を記す。

本年度は、統合失調症モデル動物として新生仔期 NMDA 受容体遮断ラットを作成し、同ラットの行動解析を行った。Wistar 系雄ラットに生後 7-20 日の 14 日間に渡って 1 日 2 回、NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 を投与した。ラットが成体に達した後、オープンフィールド試験、プレパルス抑制試験、Y 字型迷路試験、時間的順序記憶試験、社会的相互作用試験、表象媒介性味覚嫌悪条件づけ試験を行った。実施する行動

試験については事前の協議によって決定した。この際に、脳の MRI 撮像を *ex vivo* で行うこととした。行動試験終了後、造影剤を含むパラホルムアルデヒドで脳を灌流固定し、採取した脳を東北大学加齢医学研究所に搬送した。その後、行動試験の結果報告を行い研究組織内で共有するとともに、MRI 撮像の方法とパラメーターを決定した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

オープンフィールド試験において、新生仔期 MK-801 投与ラット (MK-801 群) は生理食塩水投与ラット (SAL 群) よりも高い移動活動量を示し、統合失調症の陽性症状に類似する行動異常を示した (図 1)。

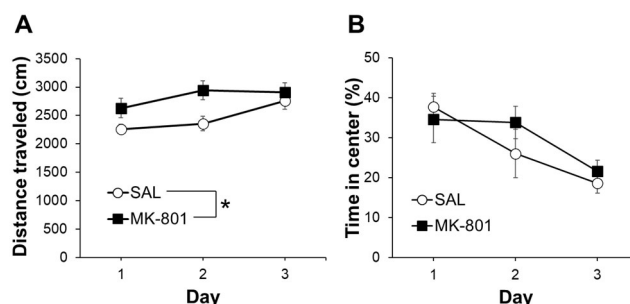


図1 オープンフィールドにおける移動活動量 (A) および中心滞在時間 (B)。

プレパルス抑制試験では、MK-801 群はパルス音に対する驚愕反応の亢進を示すと同時に、プレパルス抑制の有意な低下を示し (図 2)、統合失調症と同様に感覚ゲーティングの障害を有することが示唆された。

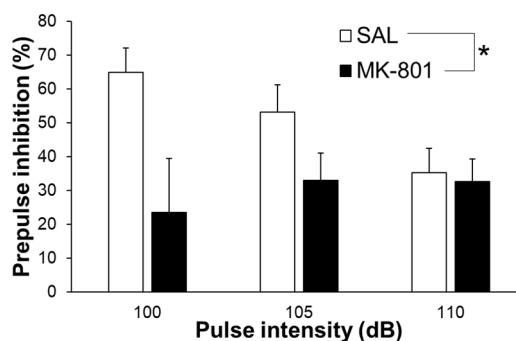


図2 聴覚性驚愕反応のプレパルス抑制。

Y字型迷路試験において、MK-801群は自発的交替反応率の有意な減少を示し（図3）、新生仔期 NMDA 受容体遮断により作業記憶が障害されることが示唆された。

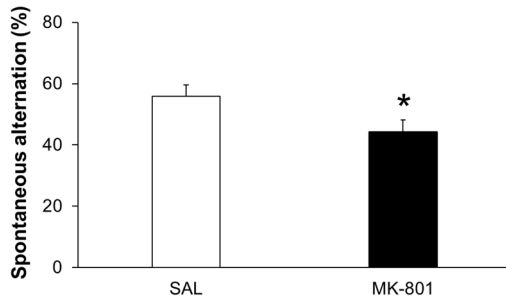


図3 Y字型迷路試験における自発的交替反応率。

物体探索を指標とした時間的順序記憶試験において、SAL群は最近提示された物体と比較してより以前に提示された物体を長く探索した。一方、MK-801群は、最近提示された物体とより以前に提示された物体とを弁別できなかった（図4）。

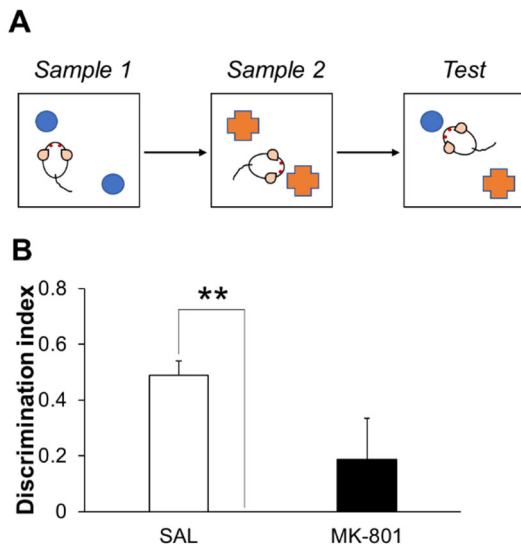


図4 自発的物体探索を利用した時間的順序記憶課題の模式図 (A) とテスト時の弁別率 (B)。

以上のように、新生仔期に NMDA 受容体を慢性的に遮断されたラットが、多岐にわたる統合失調症様行動異常を示すことが確認された。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、発達期の興奮性神経伝達の阻害による影響を受けやすい脳領域が特定されるとともに、多様な統合失調症様行動異常のそれぞれに対応する脳内責任部位を特定できる。特に、本研究から脳領域間の結合異常と統合失調症様行動異常との関連を明らかにできると予想される。これらの成果は、統合失調症の各症状が形成される機序の解明につながるだけでなく、新規治療法および治療薬の開発に役立つ

と考えられる。また本研究により得られる成果は、脳画像による客観的評価の可能性についても示唆を与える。類似する他の疾患との鑑別や早期診断における脳画像検査の有効性について、基礎の観点からエビデンスを提供できる。将来的には、向精神薬の薬効評価と組み合わせることで、投薬開始前後の脳画像解析から、治療効果の客観的評価や脳画像プロファイルに基づく適切な治療薬の選択に役立つことが期待される。

### [4] 成果資料

現在も研究継続中のため該当なし。