

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 15 万円

[2] 研究経過

統合失調症は陽性症状および陰性症状に加え、認知機能や感覚ゲーティングの障害を中核症状とする精神疾患である。統合失調症では、発症の初期から脳形態の異常が観察されることから、その背景として神経発達障害が推測される。しかしながら、同疾患に置いて報告されている各脳領域の形態異常と多様な症状との関連については不明な点が多い。また一方で、統合失調症の死後脳解析やイメージング研究から、シナプス形成の異常や大脳白質構造の変化が報告されている。このことは、同疾患の精神症状と脳領域間の結合性の異常との関連を示唆するものといえる。一方、哺乳動物の中樞神経系の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸とその受容体の一つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体は、周産期の神経発達において重要な役割を担うことが知られている。発達初期に NMDA 受容体拮抗薬を投与された動物は、成体期に統合失調症様の行動異常や神経解剖学的な異常を呈することから、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。そのため、新生仔期 NMDA 受容体遮断ラットの脳画像解析を行い、この動物の示す行動異常との関連を明らかにすることで、統合失調症の各症状の責任領域を同定できると考えられる。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。以下に研究活動状況の概要を記す。

本年度は、昨年度に引き続いて新生仔期 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、成体期に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、社会的再認試験を行った。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。本年度は搬送した脳サンプルの一部 (SAL 群 3 匹、MK-801 群 3 匹) について、応用脳科学研究分野の 7T-MRI を用いて脳拡散テンソル画像 (DTI) を取得後、異方性比率 (FA 値) を算出し、予備的に群間の FA の統計学的差異検定を Statistical parametric mapping (SPM) で行った。

本研究課題の実施にあたって、対面、オンラインあるいはメールでの打ち合わせを行い、研究組織内で実験条件や進捗状況を共有した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

オープンフィールド試験において、MK-801 群は SAL 群よりも高い移動活動量を示した。この傾向は統合失調症の陽性症状に類似する特徴と考えられる。プレパルス抑制試験において、MK-801 群は SAL 群と比較してパルス音に対する驚愕反応の亢進を示した。また、MK-801 群は SAL 群と比べてプレパルス抑制の低下を示し、統合失調症と同様、感覚運動ゲーティングが障害されていることが示唆された。Y 字型迷路試験では、MK-801 群は自発的交替反応率の顕著な減少を示した。MK-801 群は総選択数の増加を示したものの、自発的交替反応率との間に相関は見られなかった。このことから、新生仔期 NMDA 受容体遮断により空間的作業記憶が障害されることが示唆された。また物体に対する探索行動を指標とした時間的順序記憶試験において、SAL 群と MK-801 群はともに最近提示された物体よりも、以前に提示された物体を長く探索したが、MK-801 群は、より以前に提示された物体に対する探索時間が SAL 群よりも短い傾向がみられた。また社会的再認試験において、SAL 群は既知の

他個体よりも新奇な他個体に対して選好を示したのに対し、MK-801 群ではこのような選好がみられなかった。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様な統合失調症様行動異常を示すことが昨年度に引き続き確認された。

行動試験後に採取した脳の FA マップと統計的差異検定の結果を図 1 に示す。MK-801 群の脳では、皮質の一部や嗅球などで拡散異方性が低かった。一方で、線条体では SAL 群より MK-801 群で拡散異方性の高い領域がみとめられた。以上のように、新生仔期 NMDA 受容体遮断によって脳の領域内あるいは領域間の構造的結合性に異常が生じる可能性が示唆されるが、現状ではサンプル数が限られているため、今後例数を増やしてより詳細な検討を行う予定である。

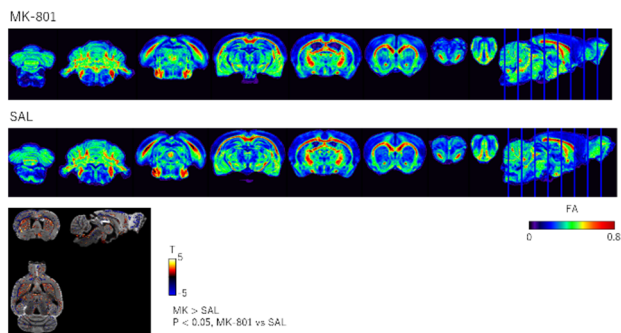


図1 FA マップおよび統計学的差異検定の結果

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究課題の成果により、発達期、特に周産期の興奮性神経伝達の阻害によって生じる精神機能の障害とその原因となる脳構造の変化を特定できる。これにより、統合失調症や自閉スペクトラム症などの神経発達障害に起因する疾患の病態・病因を明らかにでき、有効な治療法の開発に役立つことが期待される。またこれらの疾患の脳画像に基づいた客観的な診断法の確立において有用なエビデンスを提供できる。

また本研究の遂行により、これまで繋がりのなかった研究室間での協力体制が確立され、異なる専門分野を持つ研究者のネットワークが形成された。今後このネットワークをさらに発展させることにより精神医学領域における革新的な発見につながるものと期待している。

[4] 成果資料

現在も研究継続中のため該当なし。