

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

全脳3Dイメージングによる統合失調症モデル動物のコネクトーム解析

研究代表者 那波 宏之¹⁾
研究分担者 田井中 一貴²⁾,

- 1) 和歌山県立医科大学 薬学部 生体機能解析学
- 2) 新潟大学 脳研究所 システム脳病態学分野

研究要旨

統合失調症や自閉症といった精神疾患は、いまだ多くの謎に包まれていて、その原因、病態、根治治療も確立されていない。それでも近年の脳画像解析研究やコネクトーム研究から、これらの精神疾患の原因として、脳内の神経結合の異所性、量的変化の関与が指摘されている。そこで、当該疾患のモデルとして活用されている胎児期もしくは新生仔期における炎症モデル動物を対象に、全脳コネクトーム解析を全脳透明化3Dイメージング法により実施し、認知行動変化との関連性、並びに本仮説の真偽を考察した。

A. 研究目的

統合失調症や自閉症といった精神疾患の疫学研究から、本疾患と妊娠時母体炎症や出生時の虚血性炎症、ウイルス感染との関連性が指摘されてきた。この仮説に基づき、妊娠中のマウスや新生仔のラットに炎症誘発物質である2本鎖RNA（ポリIC）やバクテリア細胞壁成分（LPS）を投与したところ、その胎児マウスもしくは新生仔ラットは、疾患に適合する認知行動変化を示すことが報告され、現在、当該疾患のモデル動物として多用されている。

本研究では、このポリIC投与マウスを統合失調症のモデル動物として用い、統合失調症患者が呈するような大脳皮質間の神経線維結合異常をこのモデル動物が呈するかどうか、最新のコネクトーム技術と全脳透明化3Dイメージングを活用して検討した。大脳皮質回路の中でも、とくに弓状束に代表される聴覚系の神経回路に着目して、本計画を進めた。

B. 研究方法（倫理面への配慮を含む）

和歌山県立医科大学にて、ポリICを新生仔マウ

スに投与し、炎症モデルマウスを作製する。当該モデルマウスと正常マウスに対し、蛍光蛋白を発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターをその大脳皮質（視覚野、聴覚野、運動野、前頭内側部など）に微量注入し、2-4週間、本順行性トレーサの発現と拡散を待った。その後、それらのマウスを還流固定し、脳を新潟大学脳研究所に送致した。脳研究所では、田井中教授が開発したCUBIC法を用いて全脳透明を実施した。さらにシート照射型蛍光顕微鏡にて、AAVを投与した脳部位を起点とする神経線維を全脳レベルで解析するとともに、3次元再構成をとおして、ポリICモデルと正常マウス間の神経走行を網羅的に比較、検討した。なお、これらの動物実験は和歌山県立医科大学の動物実験委員会の計画承認を受けて実施したものである。

C. 研究結果

今回は聴覚野を中心に、ポリIC投与マウス（6例）皮質投射路をコントロール（生理食塩水投与マウス、6例）と比較した。うまくAAVトレーサ

一が目標部位に投与できなかった動物が3例ずつ生じた。残り3例についての顕著な変化は、ポリ IC 投与マウスの前頭葉からの皮質投射路では観察されなかった。一方、ポリ IC 投与マウスの聴覚皮質に AAV トレーサーを投与した群では、3例中2例において、海馬への軸索伸長が観察された。

D. 考察

研究代表者はこれまでも、独自に開発した統合失調症モデルラット（EGF 投与モデル）について、田井中教授ならびに上野教授と共同研究を実施し、大脳皮質内神経回路の中で聴覚皮質から前頭葉への神経線維連絡が特異的に迷走していることを発見している。今回はポリ IC という RNA ウイルス感染のモデルを使って、生後変化を観察した。本モデルにおいて、実際、聴覚野を中心に皮質内に回路改変が観察されたものの、EGF 投与モデルでみられた改変投射経路（弓状束）とは異なっていた。また、IC 投与マウスにおいて、神経投射の回路改変が観察された動物は3例中2例という結果であり、1例ではその変化が必ずしも顕著ではなかった。マウスの脳はとても小さいため、正確に目的の脳部位に AAV ウイルスを微量注入することはかなり難しいことが影響している可能性が考えられる。今後、例数を稼いで結論を出すか、それとも適切な注入部位の確認方法、コントロール方法を検討する必要がある。

E. 結論

脳内炎症は惹起される炎症シグナルやサイトカインはその種類に依存して、大脳皮質内回路の形成・成熟を攪乱する可能性を示唆する。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

2. 学会発表

HiroYuki Nawa; COVID-19 associated psychosis/schizophrenia; implication of EGF signaling evoked by corona viral spike protein.” Mild Cognitive Disorder & Early Interventions Symposium” at Hebei Univ. Medical Center in China, Nov 3, 2024.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）