

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 脳システム病態学分野

研究要旨

統合失調症や自閉症などの精神疾患は、いまだ多くの点が未解明であり、その発症メカニズムや病態、根本的な治療法については明確にされていない。しかし、近年の脳画像解析やコネクトーム研究の進展により、これらの疾患には脳内の神経結合の異常配置や量的な変化が関与している可能性が示唆されている。そこで本研究では、精神疾患の神経発達障害モデルとして用いられる複数の炎症モデル動物を対象に、全脳透明化技術を用いた3次元イメージングによる全脳コネクトーム解析を行い、モデル動物間の比較を行った。その結果をもとに、認知・行動の変化との関連を検討し、本仮説の妥当性について考察を加えた。

A. 研究目的

統合失調症や自閉症などの精神疾患に関する疫学研究から、これらの疾患と妊娠中の母体炎症、出生時の虚血性炎症、あるいはウイルス感染との関連が指摘されてきた。この仮説に基づき、妊娠中のマウスや新生仔ラットに炎症誘発物質である二本鎖RNA (poly I:C) や細菌由来の細胞壁成分 (LPS) を投与する実験が行われている。これらの処置を受けた胎児マウスや新生仔ラットにおいては、当該疾患に関連する認知・行動変化が観察されており、現在ではそれらは精神疾患のモデル動物として広く用いられている。

本研究では、LPSを投与したマウスを統合失調症モデルとして用い、このモデルが大脳皮質間における神経線維結合の異常を示すかどうかを検討した。さらに、本モデルの結果が、これまでに解析を行ってきたEGF投与モデルやpoly I:C投与モデルの神経走行異常と相同であるかを比較した。解析には、最新のコネクトーム技術および全脳透明化を用いた三次元イメージング法を活用した。とくに大脳皮質回路の中でも、弓状束に

代表される聴覚系の神経回路に着目して研究を進めた。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

新生仔マウスにLPSを投与することで炎症モデルマウスを作製した。作製したモデルマウスおよび正常マウスに対し、蛍光タンパク質を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを、聴覚皮質に微量注入した。注入後、2~4週間にわたり順行性トレーサーとしてのAAVの発現および拡散を待機した。その後、各マウスを還流固定し、脳を新潟大学脳研究所へ送付した。同研究所では、田井中教授により開発されたCUBIC法を用いて全脳透明化を実施した。さらに、シート照射型蛍光顕微鏡を用いて、AAVを注入した脳部位を起点とする神経線維を全脳レベルで解析した。得られたデータに基づき、三次元再構成を通じて、LPS投与モデルと、前年度に解析を行ったpoly I:C投与モデル、EGF投与モデル、および正常マウス間でその脳内神経走行の違いを網羅的に比較・検討した。

なお、本研究におけるすべての動物実験は、和歌山県立医科大学動物実験委員会の承認を受けて実施された。

C. 研究結果

AAV トレーサーが目標部位に正確に投与されなかった例が、コントロール群で 3 例、LPS 投与群でも 3 例発生した。したがって、最終的な解析は、LPS 投与モデル 3 例およびコントロールマウス 2 例を対象に行った。解析の結果、延髄から上丘、内側膝状体を経て聴覚皮質に至る求心性回路において、LPS 投与群とコントロール群の間に明らかな異常は認められなかった。また、反対側の聴覚皮質や海馬への投射においても、顕著な異常は観察されなかった。一方で、聴覚皮質からの遠心性（上向性）投射について検討したところ、前頭皮質への投射量は両群で同等であったのに対し、線条体への投射量においては、LPS 投与群で増加傾向が認められた。

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、正常動物でみられる聴覚皮質から前頭葉への神経線維連絡が、EGF 投与モデルでは特異的に深部線条体領域に迷走していることを発見している。今回のバクテリア感染のモデルでも、程度は緩和ではあるが、聴覚皮質からの上向性線維の異常な線条体中心部への侵入が観察された。このことは、聴覚皮質の上向性線維投射が、このような炎症シグナルに脆弱であることを示している。このような神経回路発達異常は、この両者のモデルにおいて共通な聴覚機能障害（プレパルス抑制低下）に関連している可能性があるため、今後、その因果関係を探求したいと考える。

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、ある程度、共通性をもって乳幼児期の聴覚回路発達や投射を攪乱する可能性が高い。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

H. Nawa; Connectopathy in the Frontotemporal Network of a Schizophrenia Rat Model: Similarity to and Difference from Autism. Cold Spring Harbor Asia Symposium for Autism & Neurodevelopment Disorders. June 20, 2024

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし