

脳の発達障害に基づく精神疾患動物モデルの行動評価

文学研究科 教授 川邊 光一

概要 遺伝的要因や発達初期の要因による脳の発達障害を、統合失調症やうつ病のような精神疾患の原因とする仮説がある。このような仮説に基づいた精神疾患動物モデルも開発されており、そのモデルとしての妥当性が検証されている。その検証方法の一つとして、目的とする精神疾患の症状を反映した行動テストを動物モデルに実施することがある。ここでは、そのような行動テストの手法と、その実践例として統合失調症動物モデルの一つである新生仔期 MK-801 反復投与ラットの行動異常をとりあげる。

キーワード 精神疾患動物モデル 統合失調症 行動テスト 発達障害 ストレス ラット



会場の様子

1. 精神疾患動物モデルの行動評価

精神疾患の病因解明や、新規治療薬のスクリーニングへの利用などを目的として、数多くの精神疾患動物モデルが提案されている。それらの動物についてモデルとしての妥当性を評価するために、目的とする精神疾患の行動・認知機能の異常を反映した行動テストが用いられる。

たとえば、うつ病モデルラットやマウスに対しては強制水泳テストや尾懸垂テストなどのような、うつ病の症状の一つである意欲低下を反映する行動テストが多く実施される。統合失調症モデル動物においては、患者で認められる症状の中でも興奮や常同行動、社会性・意欲の低下などについての評価が行われている。その一方で、この疾患の主たる関心である幻覚、妄想、思考の異常などは言語を介して理解される症状であるため、動物では評価することが難しい。したがって後述のように、これらの症状の認知的基盤を想定しそれらの異常が評価されることも多い。

2. 統合失調症の動物モデル

統合失調症は遺伝的要因の寄与が高い精神疾患といわれており、関連遺伝子の候補も数多く提唱

されているが、その発症メカニズムは単一の遺伝子のみでは説明できない。また、遺伝的要因のみでも説明できず、環境要因もその発症に関与していると考えられる。

統合失調症の発症メカニズムに関する仮説として、ドーパミン仮説、グルタミン酸仮説、神経発達障害仮説などが知られており、これらの仮説に基づく動物モデルも開発されている。同時にこれらのモデルについて、当該の精神疾患の病態や症状を模したモデルかどうかについて行動的・神経科学的・薬理的観点などから検証されている。

上述の仮説の中で、ここでは神経発達障害仮説 [1] に基づく動物モデルをとりあげる。この仮説は、遺伝的要因や、脳虚血、低酸素症、薬物、ストレス、感染症などの発達初期に生じた様々な有害な要因に基づく脳の発達障害を発症の原因と考える仮説である。さらに、これらの要因による障害を一次的なものと考え、この一次的障害によって思春期・青年期ごろに発達する脳領域が二次的に障害されることが発症の直接の引き金となると考えている。この仮説は、統合失調症が思春期・青年期ごろに発症することが多いということをうまく説明する仮説である。

この仮説に基づく動物モデルとしては、一次的障害部位の一つとされる内側側頭葉の障害を仮定した新生仔期海馬損傷動物、新生仔期 NMDA 型グルタミン酸受容体拮抗薬投与動物や、感染症を模した周産期 poly I:C 投与動物、周産期リポ多糖投与動物などが用いられる。

3. 新生仔期 MK-801 反復投与ラットの行動異常

筆者らは、神経発達障害仮説に基づく統合失調症モデルとして NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDAR) 拮抗薬の一種である MK-801 を新生仔期に反復投与した成体ラット (以下、MK ラット) を用い、その行動評価を行ってきた。NMDAR は、シナプスの可塑性や脳の発達に関係していると考えられており、全脳に広く分布するが中でも海馬を中心とした内側側頭葉に多く分布している。NMDAR 拮抗薬 (NMDAR の機能を阻害する薬物) の新生仔期投与は内側側頭葉を中心とした脳領域に発達障害をもたらすことが期待されるため、この処置を行った動物は統合失調症の神経発達障害仮説を満たすモデルと考えることができる。このように、統合失調症動物モデルの多くは、統合失調症患者に認められるとされる生物学的特性を仮定したモデルである。このような生物学的特性に加え、その特性の結果として生じる行動・認知機能の異常が、これらのモデルと患者の間で一致するかどうかを調べることにより、モデルとしての妥当性を一層堅牢にできる。

ワーキングメモリ (作業記憶) は、眼前の世界の情報を一時的に記憶すると同時に、それらの情報を制御したり、過去の経験から得られた知識や記憶を一時的に引き出して利用したりすることにより、最終的な意思決定や行動を導く認知過程である。ワーキングメモリは統合失調症患者において顕著に障害される機能であり、この機能こそが統合失調症における認知的障害の中心症状という考え方もある。このため、統合失調症動物モデルにおいてもしばしばこの機能が調べられる。

ラットやマウスにおけるワーキングメモリ課題として放射状迷路課題や遅延見本合わせ・非見本合わせ課題が知られる。たとえば、放射状迷路課題は 8 つの選択枝を持つ迷路 (図 1) を使い、それらの選択枝の先端に置かれた餌のすべてをとり終えることが要求される課題である。一度選択した選択枝に再度選択することは動物にとって無駄な行動となるため、訓練の結果動物は次第にそれらの選択枝を避けるようになる。このような反応を行うためには、迷路周辺の空間情報を利用して過去にどの選択枝に入ったかを 1 試行ごとにワー

キングメモリとして記憶しておく必要がある。



図 1 放射状迷路。8 本の選択枝が中央の八角形のプラットフォームから放射状に伸び出した形で設置された迷路である。

MK ラットはこの課題の成績 [2] (図 2)、および同様のワーキングメモリ課題である位置遅延非見本合わせ課題の成績 [3] に大きな障害が認められる。以上の結果から、MK ラットは重篤なワーキングメモリ障害を有することが示唆される。

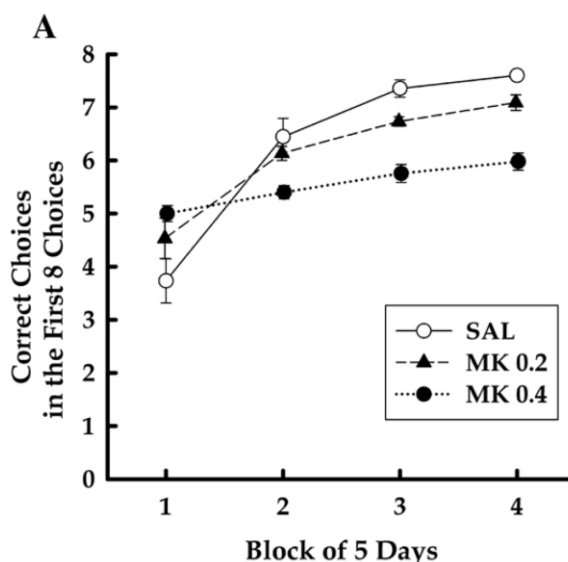


図 2 ラットの放射状迷路課題遂行に及ぼす新生仔期 MK-801 反復投与の効果 [2]。20 日間訓練を行った結果を示している。横軸は 5 日間のブロック、縦軸は最初の 8 選択中の正選択数を表す。SAL : 生理食塩水群、MK 0.2、0.4 : MK-801 0.2、0.4 mg/kg 投与群。

また、感覚運動ゲーティングと呼ばれる認知機能も統合失調症動物モデルにおいて調べられることが多い。われわれは眼前の世界のすべての情報を等しく受け取っているわけではない。感覚運動ゲーティングは、感覚情報を処理し運動という形で出力するまでの過程の中で、感覚情報にフィルターをかけて情報を選別し、必要な情報のみを取り入れる機構である。統合失調症患者においてはこのような情報選別機能の障害の結果、感覚情報の氾濫が起こり様々な認知機能の障害が引き起こされるとも考えられている。

感覚運動ゲーティングは一般にプレパルス抑制 (PPI) テストと呼ばれるテストによって測定される。大きな音のような驚愕刺激 (パルス刺激) を与えると驚愕反応として身体のどこかに運動が生じる。PPIは、微小な音のように驚愕反応をもたらさない小さな刺激 (プレパルス刺激) をパルス刺激の直前に与えた場合に、パルス刺激による驚愕反応が抑制されるという現象である。PPIはプレパルス刺激の提示により感覚運動ゲーティングが働き、パルス刺激に対する過大な処理が抑制された結果起こるものと考えられている。統合失調症患者においては PPI に顕著な障害が認められ、プレパルス刺激を提示しても驚愕反応の低下が起きにくいことが知られている。これと同様に MK ラットにも PPI の障害が認められ [4]、統合失調症患者と同様に感覚運動ゲーティングが障害されていることが分かった。

以上のことから、MK ラットは統合失調症患者と同様の認知機能の障害が認められることが示唆される。これらの障害は、ラットの意思決定や思考などの高次認知機能の障害をもたらすと考えられる。

4. 脳の脆弱性と精神疾患

統合失調症やうつ病の患者はもともと遺伝的要因・発達初期の要因 (first hit) によって脆弱な脳を有しており、その脳が発達後にストレスに代表される有害な環境因子 (second hit) の影響を受けることによって疾患が発症するという仮説がある (two-hit 仮説: 図 3)。この仮説に基づくと、MK ラットにおいては MK-801 投与を first hit と考えることができる。したがって、MK ラットが second hit であるストレスに対し脆弱になっていることが分かれば、このラットが two-hit 仮説の条件を満たすモデルであると考えられることもできる。

そこで、筆者は MK ラットの強制水泳ストレス状況下における反応を調べた。通常、ラットは繰り返しこのストレス場面に置かれると逃避不可能

であることを学習し、泳いだり飛び跳ねたりするという行動をやめて無動状態を示す。この行動は無駄なエネルギー消費を避けるための適応的な行動と考えることができる。

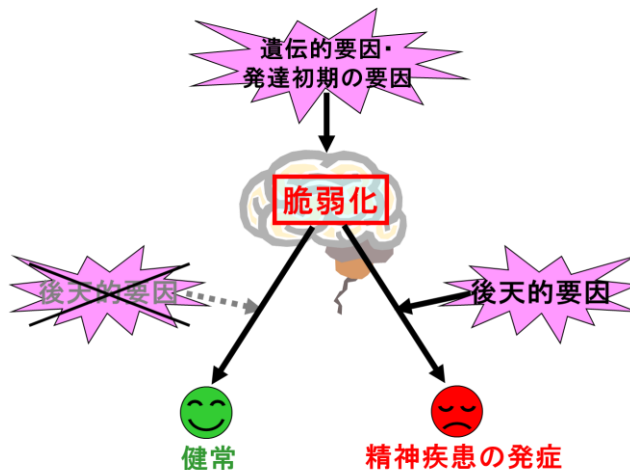


図 3 精神疾患の two-hit 仮説。

しかしながら、MK ラットはこのストレス場面に繰り返し曝されても無動を示さない傾向が見いだされた [5]。したがって、MK ラットは適切なストレス対処方略をとることができず、同じストレス場面であっても正常なラットよりも過剰なストレスを受けてしまう可能性がある。その場合、MK ラットがストレス脆弱性を持った two-hit 仮説を満たすモデルとしての特性を持っているということになる。

5. まとめ

ここでは、MK ラットの統合失調症モデルとしての妥当性評価を中心に、精神疾患動物モデルについての行動評価の手法、実践例について述べてきた。精神疾患の動物モデルとしての妥当性は、ここで述べたような行動的な評価のみならず、神経科学的特性についての評価や、治療薬による改善効果についての評価などを含め総合的に判断する必要がある。また、狙いとする精神疾患の症状を反映し、その精神疾患において異常が認められると考えられる脳領域の機能を測定しうる行動テスト法を開発することも重要である。

引用文献

[1] Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669.
 [2] Kawabe, K., Iwasaki, T., & Ichitani, Y. (2007). Repeated treatment with N-methyl-D-aspartate antagonists in neonatal, but not adult,

rats causes long-term deficits of radial-arm maze learning. *Brain Research*, 1169(1), 77–86.

- [3] Kawabe, K., & Miyamoto, E. (2008). Effects of neonatal repeated MK-801 treatment on delayed nonmatching-to-position responses in rats. *NeuroReport*, 19(9), 969–973.
- [4] Kawabe, K., & Miyamoto, E. (2019). Effects of early postnatal MK-801 treatment on behavioral properties in rats: Differences according to treatment schedule. *Behavioural Brain Research*, 370, 111926.
- [5] Kawabe, K. (2017). Effects of chronic forced-swim stress on behavioral properties in rats with neonatal repeated MK-801 treatment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 159, 48–54.

発表者紹介

川邊光一 大阪市立大学大学院文学研究科教授、博士（心理学）。筑波大学第二学群生物学類卒。筑波大学大学院心理学研究科単位取得退学。専門分野は、生理心理学、行動薬理学、神経行動科学。主な研究テーマは、記憶を中心としたラットの hoch 認知機能の脳内メカニズムに関する生理心理学的研究、精神疾患動物モデルに関する行動薬理学的研究。