

# 統合失調症/自閉症の治療薬と動物モデル開発

富山大学大学院医学薬学研究部  
助教 松本惇平

動物モデルを用いた研究は治療薬の開発や病態の理解に重要である。しかし統合失調症や自閉症のような精神疾患の症状を動物で適切に評価することは容易ではなく、未だ確立した方法がない。本講演では我々がこれまでに行っている3つのアプローチを紹介する。

## 1. バイオマーカーとしての $\gamma$ オシレーションの有効性の検討

$\gamma$ オシレーションは約 25-80Hz の脳波で、知覚情報処理や選択的注意、連合学習などの高次認知機能と関連する。 $\gamma$ オシレーションのリズム形成には、カルシウム結合たんぱく質の一種であるパルプアルブミンを発現する介在ニューロン (PV ニューロン) が重要な役割を果たす。PV ニューロンが障害され、その結果 $\gamma$ オシレーションが障害されることが、統合失調症や自閉症の認知機能障害や陰性症状の発症メカニズムとして提唱されている ( $\gamma$ オシレーション仮説)。以上から、 $\gamma$ オシレーションの異常はヒトと動物で共通して用いることのできるバイオマーカーとして有用であると考えられる (図1)。しかし、 $\gamma$ オシレーションと認知機能・社会行動、および PV ニューロンの障害の間の相関関係を同一個体で実際に検証した研究はなかった。そこで我々は、マウスを用いてこの相関関係を調べた<sup>1</sup>。

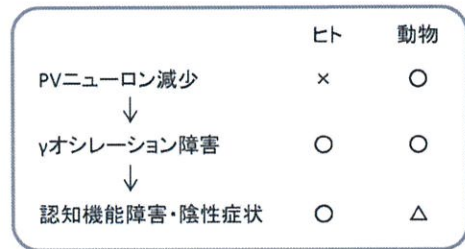


図1: 認知機能障害・陰性症状の発症メカニズムの $\gamma$ オシレーション仮説(左)と各段階の検査の容易さ(右)

本研究では、PV ニューロンの障害を有し、自閉症/統合失調症様病態を呈する血小板由来成長因子 (Platelet-Derived Growth Factor)  $\beta$  受容体遺伝子ノックアウト (PDGFR- $\beta$  KO) マウスを用いた。実験では、治療薬として神経保護作用を有する新規薬物である T-817MA を同 KO マウス及び対照マウスに投与し、同一マウスにおいて $\gamma$ オシレーション、PV ニューロン密度、及びプレパルス抑制テスト (認知機能検査)・社会行動テストを解析し、これらデータ間の相関関係を調べた (図2)。その結果、これらのパラメータの間で相関がみられ、さらに治療薬によって PDGFR- $\beta$  KO マウスのすべてのパラメータでの改善がみられた。以上の結果から、 $\gamma$ オシレーション仮説が支持され、 $\gamma$ オシレーションがヒトと動物で共通のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

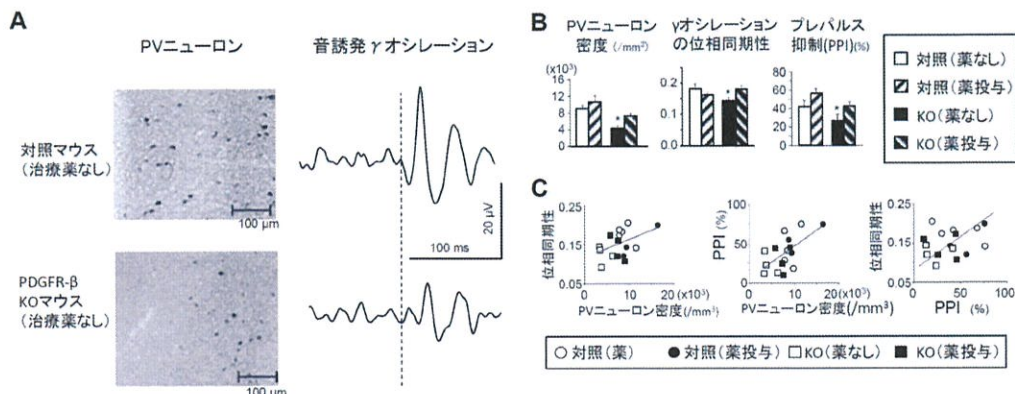


図2: 実験結果。A: 内側前頭前野のPVニューロンの免疫染色の例(左)と音誘発 $\gamma$ オシレーションの例(右)。B: 各パラメータの実験グループ間の比較。C: 各パラメータ間の相関関係

## 2. 3次元ビデオ画像を用いたげっ歯類の行動解析

動物の脳機能を検査する種々の行動課題では、しばしば行動をビデオ撮影しコンピュータ解析する方法が用いられる。従来のビデオ行動解析システムの多くはカメラ1台から得られた2次元映像から、動物のシルエットを抽出し、動物の姿勢や位置の解析を行っていた。しかし、これら2次元システムでは動物同士が重なると各個体の区別が困難になったり、3次元的な姿勢の推定が困難である等の問題があった。具体的には、従来システムでは2匹の動物の自由な相互作用を観察し社会性を評価する社会行動テストや、動物が物体を探索するパターンから記憶をテストする新規物体探索課題などの解析において、解析内容が強く制限されたり、実験者が目視でスコアリングする必要があった。こうした課題における動物の行動反応を定量的かつ客観的に評価することは、社会性や認知機能が障害される統合失調症/自閉症における創薬研究に非常に重要になると考えられる。

これらの問題を解決するため、我々はラットの3次元ビデオ行動解析システムを新規開発した<sup>2,3</sup>。この3次元システムでは、まず異なる視点に設置された4台のデブスカメラを用いてラットを撮影することで3次元映像を再構成し、得られた3次元像に骨格モデルをフィッティングすることで、頭部・頸部・胴体・腰部の4部位の3次元位置を推定する(図3)。3次元映像を用いることで、ラット同士が重なる状況でも比較的安定して姿勢の推定したり、3次元的な自然な姿勢を解析したりすることが可能となった。3次元システムをラットの性行動の解析や新規物体探索試験の解析に応用した結果、これらの行動試験におけるラットの行動を定量的・客観的に評価できることが確認できた。さらに興味深いことに、動物の姿勢(ジェスチャー)を正確に捉えることで、行動の質をより詳しく解析できることがわかった。

現在、同システムをマウスにも適用できるように改良し、今秋中にオープンソースソフトウェアとして公開するための準備を行っている([www.3dtracker.org](http://www.3dtracker.org))。

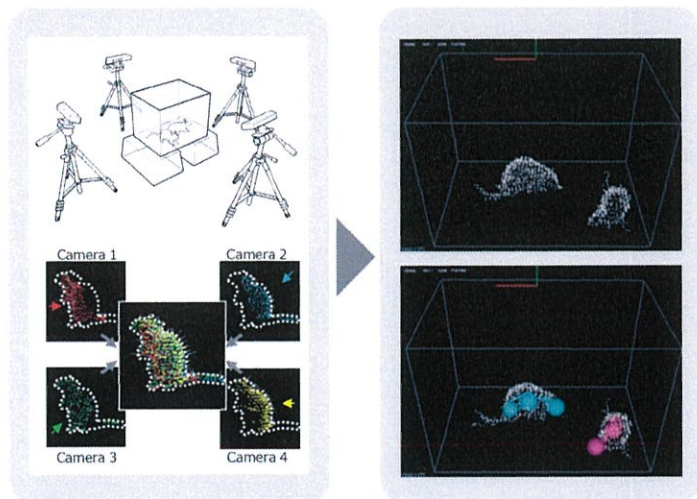


図3: 新規開発した3次元ビデオ行動解析システム。4台のカメラで3次元映像を取得し(左)、骨格モデルをフィッティングする(右)

## 3. 3次元ビデオ映像を用いたサルへの行動解析

ヒトと同じ霊長類であるサルは、疾患の治療法開発や高次の脳機能の研究に必須な動物モデルである。しかし、他の動物と同様に言語を持たないサルでは統合失調症/自閉症で障害される社会性や情動性を評価することが容易ではない。上記の3次元ビデオ行動解析の応用から動物の姿勢を調べることで行動意図や内部状態などが推定できることが示唆された。そこで我々は3次元ビデオ解析システムをサルに適用できるように拡張し、情動性や社会性の評価を試みている。まず、ニホンザルの3次元ビデオ行動解析を行った(図4)<sup>4</sup>。具体的には、サルにメタンフェタミンを投与し、ケージ内での行動を解析した。その結果、メタンフェタミン投与により、げっ歯類とは異なり、歩行速度は減少するが、上体の常同行動(首振り行動)は増加することが判明した(図5)。これらの変化はメタンフェタミン投与後に観察されるヒトの行動変化に相当すると考えられる。以上か

ら、詳細な姿勢の解析がサルの情動性の推定に有効であることが確認された。

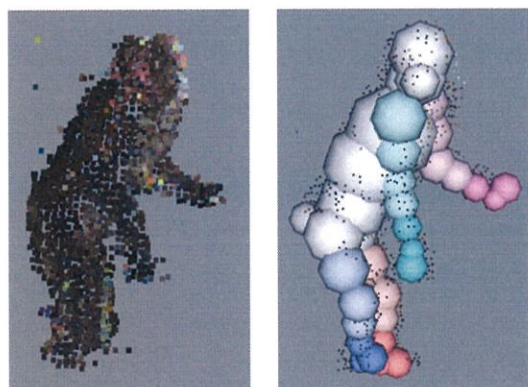


図4: ニホンザルの3次元点像(左)とフィッティングされた骨格モデル(右)

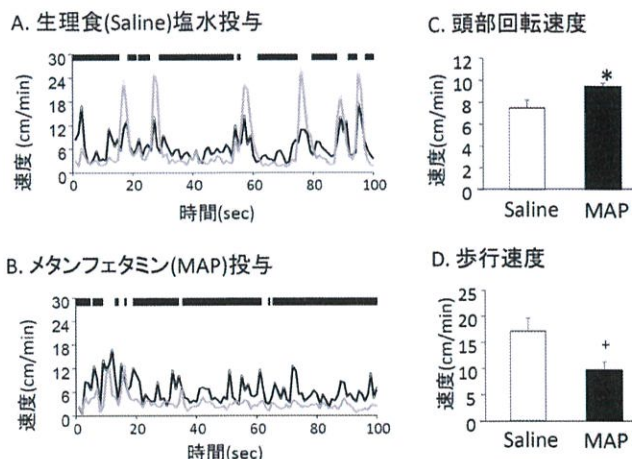


図5: メタンフェタミン投与によるサルのケージ内行動変化の解析。  
AおよびB:生理食塩水(A)またはメタンフェタミン(B)投与後の行動変化の例。  
黒線は頭部回転速度、灰色線は胴体部の移動速度、グラフ上部のバーはサルが座っている期間を表す。  
CおよびD:各パラメータの実験グループ間比較

現在、放射線医学総合研究所および国立精神・神経医療研究センターと共同で、マーモセットの行動解析への応用を試みている。マーモセットはつがいを作り家族で生活するなど、ヒトと類似した社会性を有することから、ヒトの社会行動のモデル動物と考えられている<sup>5</sup>。マーモセットの社会行動を詳細かつ定量的に解析するが可能になれば、統合失調症/自閉症などにおける社会性障害の治療法の開発に大いに役立つことが期待される。

また、近年、人工知能技術の発達により、画像認識技術等が大きく進歩しており、今後このような仕組みをサルの行動解析に応用できれば、さらに効果的な解析が可能になると期待される。本講演ではこれらの新しい手法の適用のアイデアや解決すべき課題も議論する。

#### 参考文献

1. Nakamura et al., (2015) *PLoS One*, 10: e0119258.
2. Matsumoto et al., (2013) *PLoS One*, 8:e7846.
3. Matsumoto et al., (2014) *Behav Brain Res*, pii: S0166-4328(14)00430-6
4. Nakamura et al., (2016) *PLoS One*, 11:e0166154
5. Miller et al., (2016) *Neuron*, 90(2):219-33

略歴：

2008年 東北大学修士課程修了(工学)

2012年 富山大学博士課程修了(医学)

2012年- 現職

2015年-2017年 コレージュドフランス研究所 客員研究員

受賞：

2014年 包括脳ネットワーク冬のシンポジウム若手研究者発表賞

所属学会：

日本神経科学会、北米神経科学会、生理学会、情動学会、神経化学会