

Title	精神障害モデルマウスのマウス間相互作用応答性の神経化学的基盤に関する研究
Author(s)	荒木, 良太
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/60088">https://hdl.handle.net/11094/60088</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【10】

氏名	あら き りょう た 荒 木 良 太
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学位記番号	第 2 5 9 6 2 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	精神障害モデルマウスのマウス間相互作用応答性の神経化学的基盤に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 松田 敏夫 (副査) 教 授 橋本 均 教 授 八木 清仁 教 授 辻川 和丈

## 論文内容の要旨

雄性のマウスやラットといったげっ歯類を離乳後から社会的に隔離した環境下で長期間飼育すると、成熟後に多動、攻撃行動、感覚情報処理機能障害、認知機能障害、社会性行動障害、うつ様行動、不安様行動といった異常行動が認められる。このような長期隔離飼育動物においては、脳内のドーパミン(DA)やセロトニン(5-HT)の量的並びに代謝回転の変化、電気ショックや覚せい剤に対する脳内アミン遊離応答性の亢進など、モノアミン神経系の異常が報告されているが、異常行動を誘発する分子機序の詳細は不明である。長期隔離飼育マウスの攻撃行動や社会性行動障害は、新奇マウスとの遭遇時に起こることから、新奇マウスとの対峙といった精神的な刺激に対する応答性の異常、すなわちマウス間相互作用応答性の異常に起因すると考えられる。しかし、これまでのげっ歯類個体間相互作用に関する神経化学的解析は他個体との接触時あるいは接触後の変化を観察しており、精神的な刺激に加え、

物理的な刺激に伴うシグナル変化を含んでいると考えられる。異常行動を引き起こす脳内神経シグナルの解析は、精神疾患の病態発現メカニズムの解明、並びに創薬基盤の構築に貢献すると考えられる。本研究では、長期隔離飼育マウスの精神異常行動発現のトリガーとなる脳神経シグナルの解明を目的に、精神的なマウス間相互作用の影響を解析できる評価系を構築し、新奇マウスとの遭遇といった精神的マウス間相互作用の脳内神経活動に与える影響について追究した。

精神的なマウス間相互作用の影響を解析できる評価系として、二次的な物理的刺激的関与を排除するため金網越しに新奇マウスと相互作用する環境(実験ケージ)を構築した。本実験系において、長期隔離飼育マウスが新奇マウスとの対峙により自発運動を亢進させるといった過興奮反応を示すことを明らかにした。一方、長期隔離飼育マウスは新奇物体や麻醉下マウスに対しては過興奮反応を示さなかった。また、長期隔離飼育マウスの過興奮反応は多動や攻撃行動を示さない雌性マウスでは見られなかった。以上の結果より、本実験系が、マウス間相互作用に起因する情動変化を捉えるのに有用なシステムであることが考えられた。

長期隔離飼育マウスの精神異常行動発現の脳内神経基盤を明らかにする目的で、神経活動マーカーの一つであるc-Fos蛋白質発現の解析から、マウス間相互作用によって活性化する脳部位の同定を行った。マウス間相互作用により、雄性的群飼育マウスならびに長期隔離飼育マウスの側坐核shellにおいてc-Fosの発現増加が認められたが、両群間に差は認められなかった。また、マウス間相互作用により、長期隔離飼育マウスでは大脳皮質前頭前野のc-Fos発現増加が認められたのに対し、群飼育マウスではc-Fos発現の増加は認められなかった。さらに、長期隔離飼育マウスでは、マウス間相互作用による背側縫線核、腹側被蓋野のc-Fos発現増加が、群飼育マウスと比べて有意に大きかった。c-Fos発現増加の結果と相関して、マウス間相互作用により、群飼育マウスならびに長期隔離飼育マウスの側坐核shellにおいて、細胞外5-HT量の増加が認められたが、両群間に差は認められなかった。またマウス間相互作用により、長期隔離飼育マウスにおいて大脳皮質前頭前野の細胞外DA、5-HT量の増加が認められたが、群飼育マウスにおいて、大脳皮質前頭前野の細胞外DA、5-HT量の増加は認められなかった。さらに、新奇物体や麻醉下のマウスの曝露では、長期隔離飼育マウスの大脳皮質前頭前野において、細胞外DA、5-HT量の増加は認められなかった。長期隔離飼育の作用の性差について検討したところ、マウス間相互作用による過興奮反応を示さない雌性の長期隔離飼育マウスでは、大脳皮質前頭前野の細胞外DA、5-HT量の増加は認められなかった。以上の成績は、長期隔離飼育マウスの異常行動発現に大脳皮質前頭前野のDA神経、5-HT神経の活性化が関与していることを示唆する。

長期隔離飼育マウスのマウス間相互作用による異常行動と大脳皮質前頭前野DA、5-HT神経系との関連について行動薬理的、ならびに神経薬理的解析を行った。GABA<sub>A</sub>受容体アゴニスト、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストと同様に、代謝型グルタミン酸(mGlu2/3)受容体アゴニストが長期隔離飼育マウスの攻撃行動を抑制することを明らかにした。GABA<sub>A</sub>受容体アゴニストジアゼパム、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストオセモゾタン、mGlu2/3受容体アゴニストLY379268といった標的分子の異なるいずれのリガンドによっても、マウス間相互作用による過興奮反応と大脳皮質前頭前野の5-HT量増加が抑制された。一方で、マウス間相互作用による大脳皮質前頭前野のDA量増加は、ジアゼパムとLY379268により抑制されたが、オセモゾタンでは抑制されなかった。本結果と一致して、マウス間相互作用による長期隔離飼育マウスの大脳皮質前頭前野と背側縫線核のc-Fos発現増加は、いずれの薬物によっても抑制され

たが、腹側被蓋野のc-Fos発現増加は、ジアゼパムとLY379268により抑制されたが、オセモゾタンでは抑制されなかった。マウス相互作用により認められた側坐核shellのc-Fos発現増加と5-HT遊離増加は薬物により抑制されなかった。本結果は、マウス間相互作用による側坐核shellの神経活性化が長期隔離飼育マウスの異常行動と直接関係しない変化であることを示唆している。これらの成績から、大脳皮質前頭前野の5-HT遊離増加が、マウス間相互作用による異常行動のトリガーとなっている可能性が考えられた。

以上、本研究では、長期隔離飼育マウスの異常行動発現の神経基盤として、背側縫線核から大脳皮質前頭前野に投射する5-HT神経系の異常を示した。本成績は、精神疾患の創薬標的としての前頭前野5-HT神経系の重要性を示しており、本神経系と相互作用をするネットワーク解析から新たな創薬に発展することが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

雄性的マウスやラットといったげっ歯類を離乳後から社会的に隔離した環境下で長期間飼育すると、成熟後に多動、攻撃行動、感覚情報処理機能障害、認知機能障害、社会性行動障害、うつ様行動、不安様行動といった異常行動が認められる。このような長期隔離飼育動物の異常行動を誘発する分子機序の詳細は不明である。長期隔離飼育マウスの攻撃行動や社会性行動障害は、新奇マウスとの遭遇時に起こることから、新奇マウスとの対峙といった精神的な刺激に対する応答性の異常、すなわちマウス間相互作用応答性の異常に起因すると考えられる。しかし、これまでのげっ歯類個体間相互作用に関する神経化学的解析は他個体との接触時あるいは接触後の変化を観察しており、精神的な刺激に加え、物理的な刺激に伴うシグナル変化を含んでいると考えられる。異常行動を引き起こす直接的な脳内神経シグナルの解析は、精神疾患の病態発現メカニズムの解明、並びに創薬基盤の構築に貢献すると考えられる。本研究では、長期隔離飼育マウスの精神異常行動発現のトリガーとなる脳神経シグナルの解明を目的に、精神的なマウス間相互作用の影響を解析できる評価系を構築し、新奇マウスとの遭遇といった精神的マウス間相互作用の脳内神経活動に与える影響について、c-Fos発現解析、脳マイクロダイアリス法により追究した。その結果、長期隔離飼育マウスの異常行動発現の神経基盤として、腹側被蓋野からのドーパミン神経、背側縫線核からのセロトニン神経が一過性に興奮することを見出した。また、薬理的解析から背側縫線核から大脳皮質前頭前野に投射するセロトニン神経系が異常行動を抑制する上で重要なシグナル系であることを明らかにした。これらの成績は、精神疾患の創薬標的としての前頭前野セロトニン神経系の重要性を示しており、精神疾患治療薬の開発に貢献するものと考えられ、博士(薬学)の学位授与に十分値するものと評価できる。