

【目的】 統合失調症について、多くの人は「幻覚や妄想を生じる」と言うような断片的な知識を持っていてもその病気としての正確なイメージは曖昧なのではないだろうか。その曖昧さの原因は、「統合失調症の症状は患者ごとに大きく異なり多種多様である」ことにあるだろう。この多様さは統合失調症の機序の解明を困難にしており、そのため現在でも効果的な治療法が確立されているとは言い難い。しかし、逆にこの症状の多様さを生む原因を突き止めることが出来たならば、統合失調症の克服に向けた大きな一歩となる。このような統合失調症の多様性を解明するためには、実際に脳の多様な情報処理を担っている「神経サーキット」に着目してのアプローチが不可欠となる。統合失調症発症に関与すると考えられているのが腹側海馬を起点とする複数の神経サーキットである。本研究では、統合失調症の多様な症状の原因となる神経サーキットとその活動の異常を解明するための手段としての光遺伝学的操作の有効性について検証した。

【方法】 統合失調症の原因の候補とされている神経サーキットの1つとして「腹側経路 → 前頭皮質」の経路が考えられている（下図）。実験1として、この経路の活動を特異的に光刺激することによって、動物の行動が変化し統合失調症のような行動異常が現れるかどうかを検証した。その第1段階として、注目する経路の終着点である前頭皮質のみを刺激する実験を実施した。また並行して、統合失調症モデル動物では実際に生体内でどのようなサーキットの活動の変化が発生しているのかどうかを電気生理学的手法によって記録・解析し、実験1で用いた光操作によるアプローチの妥当性を検証した（実験2）。

【結果】 実験1においては、前頭皮質の光遺伝学的操作を実施した個体とコントロール個体とでその行動の変化に違いがあるとする予備データが得られた。これは慢性的な光操作によって動物の行動を変化させることで異常を起こしている神経ネットワークが、明らかに新たなモデル動物を作製し研究に利用できることを示唆する結果であった。また実験2においては、統合失調症モデル動物の作製に用いられるフェンサイクリジン（PCP）の投与による前頭皮質神経細胞への影響は一様ではないことが示された。これは実験1のような特定の脳部位の神経細胞を一様に光操作するだけでは病態の再現にそのまま繋がらないであろうことを示している。また PCP 投与による腹側海馬の局所脳波のダイナミクスの変化は、腹側海馬を起点としたサーキット特異的な操作が今後の研究においても有用であることを示す結果であった。本研究で有用性が示された操作手段を神経ネットワーク特異的に使用することは、今後の精神疾患メカニズム解明において有用なツールになりうると考えられる。

本研究の仮説の模式図

