

**【目的】** 本研究の目的は、注意欠陥多動性障害（ADHD）モデル動物を対象に、前頭前皮質の神経動態を解明することである。ADHD とは不注意、多動、衝動性の行動がある神経発達性精神障害であり、小児の 5~8%が罹患する。この症状が起因となり、ADHD の 2 次的障害である社会的な差別やいじめなどが生じるため、ADHD の生物学的原因の究明や ADHD を診断するための予測アルゴリズムの生成は、治療薬の創出や早期的な療育法の提案などに非常に重要である。これまでは、PET や fMRI を用いた ADHD 患者の脳構造や脳活動を計測した研究が多い。しかし、計測機器の分解能や環境の制限などにより、①前頭前皮質のドーパミン濃度が上昇することにより、行動と神経活動がどのように変化するのか？さらに②その神経活動変化により、なぜ症状が改善するのかについては、未だに不明なままである。本研究では、行動・ドーパミン・神経活動を同時計測する実験環境を構築し、ADHD モデルマウスに適用することで、ADHD における前頭前皮質の神経動態を解明することを目指した。

**【方法】** 実験 1. ADHD モデルマウスの作製と行動評価：実験 1 では、マウス幼獣の脳室に 6-OHDA（ドーパミン神経を変性させる薬品）を注入し、ADHD モデルマウスを作製した。この個体と正常の個体を円形のオープンフィールドに 10 分間入れ、行動量を測定した。実験 2. 側坐核および前頭前皮質のドーパミン濃度・神経活動の同時計測：実験 2 では、3 か月齢の C57BL/6J マウスを用いて、前頭前皮質および側坐核にアデノ随伴ウイルス（AAV）を用いて、d-Light（ドーパミンセンサ、緑）と jRGECO（カルシウムセンサ、赤）を細胞に発現させた。注入部位上部 200  $\mu\text{m}$  に、光ファイバーの先端が来るようにカニューレを挿入し、光学計測できるように留置した。この個体に対し、8 kHz の音刺激と Air puff 刺激による恐怖条件づけを行い、その行動中に 520 nm（緑）と 610 nm（赤）の蛍光を計測し、ドーパミンと神経活動の同時計測を行った。

**【結果】** 幼獣の脳室に 6-OHDA を注入した個体と Control 個体を比較すると、側坐核、内側被蓋野において、チロシンヒドロキシラーゼ（TH、ドーパミンを産出する酵素）陽性細胞の脱落が観測された（図左）。さらに、オープンフィールドによる行動量を計測した結果、Control 個体と比較して 6-OHDA 個体では、円の縁の他に、円の中心などにも移動する行動が観測された。また、一つの場所にとどまる行動が少なく、常に動いている行動が観測された（図中央）。AAV ウイルスを用いて d-Light と jRGECO を前頭前皮質と側坐核に発現させ、行動中の被験体からドーパミン濃度変化と神経活動を記録した（図右）。前頭前皮質において、音の提示では d-Light および jRGECO では傾向に変化は観測されなかった。一方、嫌悪刺激提示に対して、d-Light の蛍光変化量は減少し、jRGECO の蛍光はわずかに増加した。また、側坐核においては、音の提示開始時に d-Light および jRGECO の蛍光が減少し、Air puff 提示では、d-Light の蛍光変化量は増加し、jRGECO の蛍光は減少した。

本研究で得られた結果

