

【目的】統合失調症は幻覚・妄想等の陽性症状、感情平板化等の陰性症状および認知機能障害等に特徴づけられ、現在100人に1人弱という極めて高い罹患率が示されている精神疾患である。その原因として様々な発症メカニズムが考えられているが、神経伝達物質に着目したものでは、1. グルタミン酸受容体（特に NMDA 受容体）の機能低下に起因する「グルタミン酸仮説」と、2. 前頭葉のドーパミン機能の低下および皮質下脳領域のドーパミン機能の過活動に起因する「ドーパミン仮説」に基づいた研究が行われてきた。しかし、二つの仮説に関連性はあるのか、あるとしたらグルタミン酸受容体の機能低下は「いつ」「どこで」「どのような」脳内ドーパミン放出の異常を引き起こしているのかは明らかになっていない。この問題を解決するためには、グルタミン酸受容体の機能低下と関連した統合失調症モデル動物において観察される行動異常と、それに関連したドーパミン動態の異常を明らかにする必要がある。本研究では、グルタミン酸受容体の異常と関連したマウスモデルである「新生仔期 NMDA 受容体遮断マウス」の、統合失調症モデルとしての有用性を評価した。また、近年開発された高速蛍光ドーパミンセンサー、GRAB_{DA}を用いた皮質領域および皮質下領域におけるドーパミン変化量の測定法についても検討を行った。

【方法】メスマウスが出産した仔マウスを薬物処置条件に従って群分けした。MK-801 条件群では生後数日間、NMDA 型グルタミン酸受容体拮抗薬である MK-801 を 1 日 1 回皮下投与した。統制条件である SAL 群では生理食塩水を 1 ml/kg の用量で皮下投与した。生後 56 日目から、プレパルス抑制テストおよびメタンフェタミン反応性テストを行った。また、蛍光ドーパミンセンサーである GRAB_{DA} を前頭前皮質および線条体に発現させ、ファイバーフォトメトリー法を用いて、メタンフェタミン腹腔内投与後に、GRAB_{DA} シグナル上昇の有無を検討した。

【結果】新生仔期 MK-801 が成体期マウスにおけるプレパルス抑制およびメタンフェタミン反応性に及ぼす影響について様々な用量および投与期間条件を用いて検討した。その結果、低用量の新生仔期 MK-801 によって、成体期におけるプレパルス抑制の障害およびメタンフェタミン反応性の増強が引き起こされることが明らかになった。また、線条体および前頭前皮質から GRAB_{DA} シグナル多点同時記録を行ったところ、どちらの領域においてもメタンフェタミン投与後に、有意な GRAB_{DA} シグナルの上昇が認められた。本研究により、1. グルタミン酸受容体の機能低下と関連した統合失調症のマウスモデルおよび、2. 蛍光ドーパミンセンサーと独自のファイバーフォトメトリー技術を用いたドーパミンの多点同時記録法を確立した。今後は、本研究で確立したモデルマウスが示す強いメタンフェタミン反応性に着目し、このドーパミン測定技術を適用することで、グルタミン酸受容体の機能低下により引き起こされる統合失調症の陽性様症状と関連したドーパミン放出の異常を明らかにする。

蛍光ドーパミンセンサーを用いた多点同時ドーパミン記録

