

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 中枢神経系局所回路の状態遷移としての動的情報変換の解明

2. 研究代表者： 虫明 元（東北大学大学院医学系研究科 教授）

### 3. 研究概要

研究代表者は、サルの大脳皮質機能の研究から、前頭連合野の情報表現は固定的なものではなく、行動文脈依存的に動的に変化することを明らかにし、このような動的状態変化の理解には局所神経回路のシステムとしての安定性(アトラクター)や状態遷移の概念の導入が必須であることを提唱した。前頭連合野と密接な機能的連関をもつ海馬、大脳基底核、および扁桃体の局所回路の活動の理解においても状態遷移の概念の導入は有効である。局所神経回路の挙動を状態維持と遷移という観点から解析し、個体レベルでの行動との関連を明らかにすることは、高次認知機能の神経基盤と神経回路障害による精神疾患発症のメカニズムの解明に貢献することになる。本研究の目的は、上記の脳領域において、局所回路の安定性と状態遷移が興奮性および抑制性ニューロンの相互作用によって作り出されるメカニズムを解明し、さらに局所回路の活動状態を外的に制御する技術を創出することである。また、本研究では、これらの目的を達成するために、興奮誘発のために最適化されたチャンネルロドプシン・局所光刺激法・脳深部イメージング技術などの光遺伝学ツールの開発や GABA 系ニューロンの遺伝子操作技術を開発する。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

本研究チームは東北大学の3グループ(研究代表者、八尾、小山内グループ)と群馬大学の柳川グループから構成されており、前頭連合野、海馬、大脳基底核、扁桃体の局所回路の研究を分担するとともに、光遺伝学ツールや遺伝子操作技術の開発を分担して実施している。研究代表者のリーダーシップの下に各グループの協力的体制は円滑に機能し、共同による相乗効果が生まれている。

研究手法の開発に関しては、脱感作が少なくキネティクスの速い新世代チャンネルロドプシンの開発、オプトジェネティクス用多点並列光刺激システムの製作、脳深部マイクロイメージングプローブの開発、パルプアルブミンニューロン特異的に GABA 合成酵素 GAD67 を欠失するノックアウトマウス(PV-GAD67 KO マウス)の作製などが行われ、4 件の特許が出願された。一方、本研究課題の中心となるべき局所回路の状態遷移に関連する研究では、主な成果として次のものが挙げられる。(1)サル外側前頭前野においては、認知行動課題実行中に同一ニューロンが複数の役割を務めるが、その動的状態変化のメカニズムについて理論的解析を行い、局所回路が短期的なシナプス可塑性により一つの安定状態から他の安定状態にアトラクター構造を変化させることで、状態遷移をもたらすとする理論モデルを提唱した。(2)PV-GAD67 KO マウスの行動解析で、この変異動物が社会性行動の変化など統合失調症様行動異常を示し、PV ニューロンからの GABA 神経伝達の障害が統合失調症の病態に関与することを示唆した。また、この動物で、麻酔下の大脳皮質の局所電場電位について、局所回路の双安定現象として知られる1ヘルツ以下の遅い局所電場電位振動(slow oscillation)の解析を行い、slow oscillation のアップ状態が異常に短縮することを見出した。(3)ロドプシン発現ラットを対象として、オプトジェネティクス実験技術を利用することにより、致死率が低く、再現性の高いてんかんモデルを開発した。また、てんかんを海馬局所回路における病的安定状態への遷移として捉えることにより、この動物モデルが、てんかん状態への移行とそこからの脱却に関する神経機構の解明のために活用できることを提案した。

#### 4-2. 今後の研究に向けて

これまでに新しい研究方法の開発では成果を上げたが、研究対象となる局所回路が、大脳皮質前頭連合野、海馬、大脳基底核、扁桃体と多くの領域にまたがるため、研究方向がやや拡散しており、局所回路の状態遷移の分子・細胞機序の解明という点では、中核となる研究成果が得られていない。今後は、研究対象を絞り込んで、

主として大脳皮質と海馬を中心として研究を進めるべきである。その中でも特に重要なのは、サル前頭前野局所回路における状態遷移を短期シナプス可塑性による局所回路の動的組み換えとする理論モデルの実証である。これまでの予備的研究から、当該回路の状態維持と変化には、局所電場電位の振動状態の変化を伴うとすることが明らかになされており、これを手掛かりに実証的な解析に進むことが期待される。また、統合失調症様の行動異常を示す PV-GAD67 KO マウスにおいても局所電場電位の異常が明らかにされた。マウスにおいては、大脳皮質神経回路の動作異常に関する分子・細胞学的解析が可能なので、特に、局所電場電位の異常と GABA 性抑制ニューロンの機能不全との関連、その際に起きている神経回路動作の異常の解析、およびそれらと統合失調症様行動異常との関連を明らかにすることが望まれる。海馬においては、チャンネルロドプシン発現ラットに適正周波数の光刺激を与えることにより再現性よくてんかんを引き起こすことができるようになっており、てんかんを外的刺激により駆動される病的状態遷移であると捉えることが提唱された。このモデル動物を活用して、てんかん発症の病態生理の解明、さらには外的刺激によるてんかん治療法の開発につながる研究の進展が期待される。

#### 4-3. 総合評価

研究方法の開発では成果が上げられており、積極的に特許出願が行われた。また、統合失調症様の行動異常を示す PV-GAD67 KO マウスの作出と光遺伝学的てんかん誘発法の開発は、それぞれ統合失調症の神経回路基盤の解明、およびてんかんの病態解明・治療法の開発につながる重要な成果である。しかし、当初に提案された、中枢神経系局所回路の動的遷移の機能的意義と発現メカニズムの解明という点での成果は、現時点では予備的なものにとどまっている。今後は、研究対象を大脳皮質、海馬に絞り込み、これまでに開発された研究方法を活用して、当初の目的を達成することが望まれる。