

## 高次脳機能学研究室（蛋白質研究所）

教授 足田 貴俊 (hikida@protein.osaka-u.ac.jp)

助教 小澤 貴明

助教 Tom Macpherson



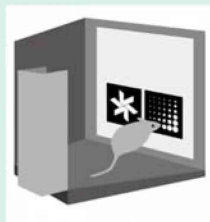
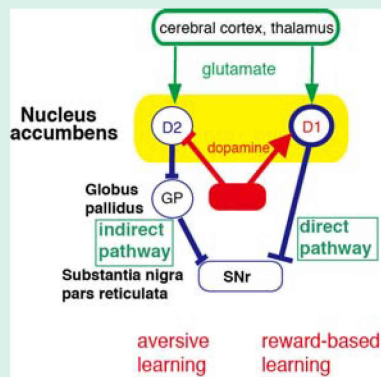
私たちの研究室では、独自に開発した神経回路活動制御法や特定神経回路の神経活動の可視化により、認知学習行動や意思決定行動といった高次脳機能の神経基盤の解明に取り組んでいます。また、精神神経疾患モデルマウスを用いて、精神神経疾患の分子病態の解析を行っています。特に精神神経疾患に関わる遺伝-環境相互作用の分子機構の解明に取り組んでいます。臨床部門や製薬企業との連携により、精神神経疾患の創薬を目指すトランスレーショナルリサーチをすすめていきます。

### 研究課題

- 1) 高次脳機能の神経回路機構の解析
- 2) 精神神経疾患の分子病態の解析
- 3) 精神神経疾患のトランスレーショナルリサーチ

### 研究トピックス

◆大脳基底核は脳の中心に位置し、大脳皮質に覆われるとともに神経投射を受けている。大脳基底核-大脳皮質神経回路は運動制御のみならず、学習、認知、社会機能、精神機能と言った高次脳機能に必須である。大脳基底核神経回路は、線条体・側坐核から大脳基底核出力核である黒質網様部への投射回路には直接路と間接路の2つがあるが、その役割の違いは分かっていなかった。私たちは大脳基底核神経回路の直接路と間接路のそれぞれの神経細胞に特異的かつ可逆的に破傷風毒素を発現させることによって、神経伝達を制御できる可逆的神経伝達阻止法を開発した (Hikida et al., *Neuron* 2010)。本方法を用いて、直接路は報酬学習や薬物依存形成に、間接路は回避学習に重要であることを示した (Hikida et al., *Neuron* 2010; Macpherson & Hikida, *Front Neurosci* 2018)。直接路と間接路の切り替えにはドーパミン入力の変化が関与しており、PKA/cAMP 細胞内情報伝達を介した回路特異的な可塑性変化が学習成立に必須であった (Hikida et al., *PNAS* 2013; Yamaguchi et al., *PNAS* 2015)。インテリケージを用いた集団飼育下における報酬学習課題においては、課題のゴールの変更による逆転課題において、間接路の情報伝達阻止を行ったマウスや間接路の情報伝達を担うドーパミン D2L 受容体のノックアウトマウスの成績が悪いことが分かった。これは前の課題のゴールに固執する行動柔軟性の欠如によることが分かり、動物の柔軟な行動には間接路のドーパミン情報伝達が重要であることを示した (Macpherson et al., *Learn Mem* 2016)。さらに、タッチスクリーン認知学習装置を用いた図形識別学習課題とその逆転学習課題において、D2L 受容体ノックアウトマウスは学習遅延があり、素早い認知学習には D2L 受容体が必須であることを示した (Morita et al., *Mol Neuropsychiatry* 2016)

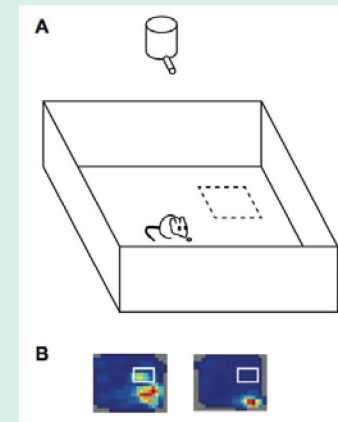


上図：大脳基底核神経回路

下図：マウスタッチスクリーン認知学習装置

◆精神神経疾患解明やトランスレーショナルリサーチのためにはモデル動物が必須である。私たちは、スコットランドの精神神経疾患多発家系から発見された変異型 DISC1 遺伝子を前脳の神経細胞に強制発現させたトランスジェニックマウスを作成し、精神神経疾患モデルマウスを確立した (Hikida et al., *PNAS* 2007; Niwa et al., *Science* 2013)。本モデルマウスは思春期の社会的孤立ストレスを加えることにより、行動異常や大脳皮質のドーパミンシグナル異常が出現し、遺伝因子と環境因子の組み合わせによる精神神経疾患のメカニズムを調べることができる良い動物モデルとなっている。私たちは本モデルマウスを用いて、精神神経疾患における高次機能障害の病態解明を目指している。

本モデルマウスの認知機能を、明示されていないゴールゾーンに滞在することによって報酬がもらえる場所学習課題により調べた (図 A)。変異型 DISC1 トランスジェニックマウスは思春期の社会的孤立ストレスの付加によって、場所学習に障害を示した。場所学習は、海馬 CA1 にある場所細胞が関与していることが知られている。そこで課題を行っている変異型 DISC1 トランスジェニックマウスの場所細胞の神経活動を慢性記録電極からの in vivo 電気生理記録により調べた。変異型 DISC1 トランスジェニックマウスの場所細胞の特性に変化はなかったが、野生型マウスでみられるゴールゾーンに一致した報酬関連活動 (図 B 左) が変異型 DISC1 トランスジェニックマウスでは消失していた (図 B 右) (Hayashi et al., *Neurosci Res* 2016)。海馬内の神経回路機構の異常が示唆される (Kitanishi et al., *JPS* 2017)。



A: 場所学習課題装置。点線の明示されていないゴールゾーンに滞在すると、頭上から報酬が与えられる。  
B: 海馬 CA1 神経活動。白線で囲まれた部位がゴールゾーンでの神経活動を示す (文献 2、5)。

### 代表的な文献

1. Nucleus accumbens pathways control cell-specific gene expression in the medial prefrontal cortex. Hikida et al., (2020) *Scientific Reports*, **10**:1838.
2. Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice. Hikida et al., (2020) *Neuroscience Research*, **151**:38-45.
3. Preproenkephalin-expressing ventral pallidum neurons control inhibitory avoidance learning. Macpherson et al., (2019) *Neurochemistry International*, **126**: 11-18.
4. Nucleus accumbens dopamine D1-receptor-expressing neurons control the acquisition of sign-tracking to conditioned cues in mice. Macpherson & Hikida (2018) *Front. Neurosci.* **12**, 418.
5. Dopamine D2L receptor is required for visual discrimination and reversal learning. Morita et al. (2016) *Mol. Neuropsychiatry* **2**, 124-132.
6. Nucleus accumbens dopamine D2-receptor expressing neurons control behavioral flexibility in a place discrimination task in the IntelliCage. Macpherson et al. (2016) *Learn. Mem.* **23**, 359-364.
7. Impaired hippocampal activity at the goal zone on the place preference task in a DISC1 mouse model. Hayashi et al. (2016) *Neurosci. Res.* **106**, 70-73.
8. Role of PKA signaling in D2 receptor-expressing neurons in the core of the nucleus accumbens in aversive learning. Yamaguchi et al. (2015) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **112**, 11383-11388.
9. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. Niwa et al. (2013) *Science* **339**, 335-339.
10. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. Hikida et al. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **110**, 342-347.
11. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. Hikida et al. (2010) *Neuron* **66**, 896-907.
12. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. Hikida et al. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**, 14501-14506.