

Title	Hyperactivation of midbrain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin
Author(s)	熊本, 奈都子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47397
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	熊本奈都子
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20997 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	Hyperactivation of midbrain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin (dysbindin の発現低下は統合失調症における中脳ドパミン系亢進に関する)
論文審査委員	(主査) 教授 遠山 正彌 (副査) 教授 武田 雅俊 教授 祖父江憲治

論文内容の要旨

[目的]

統合失調症は生涯発症率 1% と頻度の高い精神疾患であり、遺伝的要因と環境因子が発症に関与すると考えられているが、未だ病態解明には至っていない。幻覚、妄想といった統合失調症陽性症状に奏功する抗精神病薬はドパミン D2 受容体遮断作用を有すること、ドパミン作用を亢進させる覚醒剤が統合失調症類似症状を引き起こすことなどより、病態仮説の一つとして中脳ドパミン系の亢進が考えられているが、現在のところ病態生理は明らかになっていない。一方、統合失調症の遺伝子解析により、Dysbindin が統合失調症関連遺伝子として最も有力な候補遺伝子の一つであるという報告が多数集積してきている。Dysbindin は筋ジストロフィー関連蛋白質 Dystrobrevin の結合蛋白質として同定され、脳でもその発現を認めていたが、脳での役割は明らかにされていなかった。我々は、Dysbindin の脳における機能を解析するため、yeast two hybrid system を用いて脳での Dysbindin 結合蛋白質のスクリーニングを試みた。その結果、いくつかの候補が見つかったが、その中に神経伝達関連蛋白質が複数含まれていたことより、Dysbindin が神経伝達に関与する可能性が示唆された。また、統合失調症患者脳での Dysbindin の発現低下がいくつか報告されており、ドパミン作動性ニューロンが多く存在する中脳領域でも Dysbindin が減少傾向にあるという報告があることより、我々は、Dysbindin の発現低下がドパミン分泌に与える影響について、ラット褐色細胞腫 PC12 細胞を用いて検討した。

[方法ならびに成績]

まず、Dysbindin がドパミン作動性ニューロンに存在することを、マウス脳の *in situ* hybridization とウエスタンブロッティング、免疫組織染色を用いて mRNA レベル、タンパク質レベルで確認した。次に、Dysbindin の発現を RNAi を用いて抑制した PC12 細胞にカリウム刺激を行い、メディウム中に分泌されたドパミン量を HPLC にて定量することで、Dysbindin の発現低下がドパミン分泌へ与える影響について調べた。また、神経伝達に関与する蛋白質の発現レベルの変動も、ウエスタンブロッティングで検討した。その結果、Dysbindin の発現が低下した PC12 細胞ではドパミンの分泌が亢進し、シナプス小胞開口放出関連蛋白質の一つである SNAP25 蛋白質の発現も上昇している

ことを確認した。次に GFP を付加したヒト *Dysbindin* プラスミドを作成し、PC12 に強制発現させて同様の検討を行った。GFP-*Dysbindin* を強制発現させた PC12 細胞ではドパミンの分泌が抑制傾向にあり、SNAP25 蛋白質の発現も低下傾向を示した、また、*Dysbindin* の発現低下および発現上昇にても PC12 細胞内の総ドパミン量に有意な変動はみられなかった。

以上より *Dysbindin* の発現変動がドパミン分泌に及ぼす影響は、ドパミン合成・代謝系を介してよりも、開口放出機構に作用して引き起こされることが考えられた。また、そこに SNAP25 が関与している可能性が示唆された。

[総括]

統合失調症関連遺伝子 *Dysbindin* が、PC12 細胞でのドパミン分泌に影響することが確認された。最近、ラット大脳皮質初代培養細胞で *Dysbindin* の発現を抑制するとグルタミン酸の分泌が抑制されるという報告がなされた。統合失調症の主な病態仮説としてドパミン系の亢進と並び、グルタミン酸作動性神経系の機能低下がある。統合失調症脳で認められる *Dysbindin* の発現低下がドパミン分泌を亢進させ、グルタミン酸の分泌は抑制するという結果は、統合失調症の病態を説明する仮説に矛盾しない。*Dysbindin* の脳での機能解析のさらなる進展は、統合失調症の病態解明、ひいては統合失調症の新たな治療法の開発に発展していく可能性があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文で、統合失調症関連遺伝子 *Dysbindin* を発現抑制すると、PC12 細胞でのドパミン分泌が亢進することが確認された。また、*Dysbindin* がマウス中脳ドパミン作動性ニューロンに存在していることも確認された。統合失調症患者脳では *Dysbindin* の発現が低下しているという報告があり、*Dysbindin* の発現低下によってドパミン分泌が亢進するという今回の結果は、統合失調症患者脳ではドパミン系が亢進しているというドパミン仮説にも矛盾しない。統合失調症の分子レベルでの病態は未だ明らかにされておらず、*Dysbindin* の脳での機能解析は、統合失調症の病態解明の観点からも意義深いものと考えられる。よって、本論文は学位論文に値すると考えられる。