

Title	PACAP-K0マウス精神異常行動発現における発育環境因子の役割に関する神経薬理学的研究
Author(s)	石濱, 壽紘
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/57940">https://hdl.handle.net/11094/57940</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	石 濱 壽 紘
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 23750 号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	PACAP-KOマウス精神異常行動発現における発育環境因子の役割に関する神経薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 馬場 明道 教授 藤尾 慈 教授 堤 康央

## 論文内容の要旨

1989年にヒツジ視床下部より単離された pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)は、ショウジョウバエからヒトに至るまで高度に保存された 27 あるいは 38 アミノ酸残基からなる神経ペプチドであり、脳の広範な領域に発現し、神経伝達物質、神経栄養因子、あるいは神経調節因子として作用することが示唆されている。これまでに、PACAP 遺伝子欠損(PACAP-KO)マウスが成熟後に、新奇環境における多動、不安レベルの低下、好奇心の亢進ならびに頻繁なジャンプ行動といった特徴的な異常行動を示すとともに、ヒト統合失調症において認められる驚愕反応試験での prepulse inhibition (PPI)障害、抑うつ様行動、認知機能(記憶の維持過程)障害などの精神異常行動を示すことが明らかとされている。また、ヒト PACAP 遺伝子を含む染色体 18p11.32 領域が、統合失調症や双極性障害などの疾患感受性領域であること、さらに近年、PACAP 遺伝子の一塩基多型(SNPs)が、統合失調症の発症と有意に関連すること、PACAP 遺伝子の SNPs を有する患者では海馬体積および視覚性記憶が低下していることが見出され、PACAP 遺伝子が統合失調症発症脆弱性遺伝子の1つであることが示唆されている。一方、遺伝疫学研究(家系研究、双生児研究、養子研究)より、統合失調症や気分障害などの精神疾患が、遺伝的要因に加えて環境要因、とりわけ胎生期から思春期までの発育・養育環境要因が複雑に関わり合って発症する多因子疾患であることが明らかとなってきた。すなわち、“遺伝子・環境相互作用”を視野に入れた研究は、精神神経疾患発症のメカニズム解明において大きな情報をもたらすものと考えられる。しかしながら、臨床研究から指摘されるような遺伝的要因と環境要因を複合的に加味した精神疾患モデル動物を用いた基礎研究は、未だほとんど為されていない。

本研究では、PACAP-KO マウスで認められる精神異常行動の発現に対する環境因子の作用について、他の動物とのコミュニケーションを断絶した“隔離飼育環境”、そして玩具・

運動器具で日常の刺激を強化した“豊かな飼育環境”に焦点を絞り検討した。また、豊かな環境条件での飼育により認められた PACAP-KO マウスの異常行動改善作用について、その分子基盤を明らかにする目的で、PACAP 高親和性受容体である PAC1 受容体の発現が多く見られる海馬領域を対象として、脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF)の発現変化と神経新生に関する検討を行った。さらに、PACAP-KO マウスの異常行動に対する豊かな環境飼育による改善作用の持続性について検討を加えた。

統合失調症をはじめとする精神神経疾患が発達段階依存的に発症することから、発育過程の環境因子は障害発現において重要な役割を演じていることが示唆されている。本研究では、まず、PACAP-KO マウスの表現型の発現の週齢依存性について検討し、新奇環境での多動、異常なジャンプ行動、抑うつ様行動が、それぞれ週齢依存的に顕在化することを見出した。そこで次に、PACAP-KO マウスの表現型の発現における環境因子の役割を追究する目的で、“隔離飼育環境”と“豊かな飼育環境”に焦点を絞り、精神異常行動発現に対する環境因子の影響について検討した。幼若期の隔離環境飼育により、PACAP-KO マウスの多動および抑うつ様行動の発現が促進し、攻撃行動が発現することを明らかにした。豊かな飼育環境の影響については、幼若期の負荷は PPI 障害には影響を与えず、多動、ジャンプ行動、抑うつ様行動、社会的相互作用の障害、学習記憶障害を制御することを明らかにした。また、成熟期で豊かな環境を負荷した場合、異常行動改善作用は認められず、豊かな環境の作用が幼若期に限られていることを明らかにした。すなわち、PACAP-KO マウスの精神異常行動の発現が、発育期での環境要因により大きく影響を受けることを示した。さらに、PACAP-KO マウスの精神異常行動に対する豊かな飼育環境による改善作用が、表現型特異的な持続性を示すことを明らかにした。この知見は、遺伝子変異に起因する個々の病態に関わる神経ネットワークが一元的でないことを示唆している。一方で、豊かな環境飼育を施した齧歯動物の海馬領域で BDNF の発現増加と神経新生が認められることより、BDNF は環境因子と脳機能を介在する分子として注目されている。本研究では、豊かな環境飼育は海馬 BDNF タンパク質量を増加させたが、この作用は両遺伝子型マウスで差がなく、また幼若期に特異的でもなかった。よって、PACAP-KO マウスの精神異常行動改善作用の基盤が BDNF 仮説に基づいているとは考えにくく、更なる検討が必要だと考えられる。

本研究では、PACAP-KO マウスの示す精神異常行動がそれぞれ週齢依存的に発現すること、また個々の表現型が発育期の環境要因により個別に大きく影響を受けること、その作用の持続性が個々で異なっていることを明らかにした。これらの成績は、精神疾患の病態発現における“遺伝子 - 環境相互作用仮説”と一致しており、精神疾患の病態発現機構、あるいはその制御に関する動物レベルでの基盤研究の可能性を示しており、今後の研究の進展から新しい創薬に発展することが期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

近年、多くの疫学研究から精神疾患が遺伝的要因と環境要因の複雑な相互作用により発症する他因子疾患であることが提唱されている。しかしながら、環境因子を加味

した基礎研究は未だほとんど行われておらず、遺伝的因子と環境因子の双方を考慮する新たな着想に基づく精神疾患の病態解明研究が望まれてきた。本研究は、統合失調症発症脆弱性遺伝子の一つであるPACAP(Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide)に着目し、PACAP-KOマウスを用いて、精神神経疾患発症における遺伝子・環境相互作用の役割について追究した。

その結果、PACAP-KOマウスの精神異常行動がそれぞれ週齢依存的に顕在化すること、精神異常行動が発育期の環境（隔離飼育環境、豊かな飼育環境）により大きく影響されること、豊かな環境による精神異常行動発現抑制作用が幼弱期に限られていること、さらに豊かな環境による作用が、その改善作用とその持続性において、表現型により異なっていることを明らかにした。

これらの結果は、精神疾患の病態発現における「遺伝子・環境相互作用」仮説に一致しており、精神疾患の病態発現機構、あるいはその制御に関する動物レベルでの基礎研究の可能性を示した。すなわち、本研究成果は、精神疾患における神経基盤の解明、そして新規治療薬開発に貢献するものあり、博士（薬学）の学位授与に充分値するものと考えられる。