The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	病態モデル動物を用いた情動・認知機能障害の分子基盤に関する研究
Author(s)	尾中, 勇祐
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61697
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　尾中　勇祐　）	
論文題名	病態モデル動物を用いた情動・認知機能障害の分子基盤に関する研究

論文内容の要旨

うつ病や統合失調症などの精神疾患は，治療に長い期間を費やすだけでなく，患者やその家族の生活の質を大きく下げるため，社会的な負担が大きな問題となっている．多くの精神疾患に共通する症状として，抑うつ症状，注意力・記憶力の低下などの情動・認知機能障害が挙げられるが，これら障害に対する薬物治療に関しては，副作用の大きさ等が問題となっており，新たな治療戦略の開発が急務とされている．

既存薬が持つ問題点を克服する新たな治療戦略を提案するために，これまで，様々な生体内機能分子をコードする遺伝子を*in vivo*で欠損あるいは過剰発現する多数の遺伝子改変動物が作製され，その表現型解析を通じて，いくつかの遺伝子に関しては精神疾患との密接な関わりが明らかにされてきた．しかし，平常時には行動などに明確な異常を示さない遺伝子改変動物 (いわゆる“silent phenotype” を示す遺伝子改変動物) も多く，このような研究アプローチがすべての遺伝子に適用できるものではないのも事実である．一方で，精神疾患の発症要因は未だ不明であるものの，最近，精神疾患の発症には遺伝要因と環境要因，そしてそれらの相互作用が重要であるという共通概念が形成されつつある．そこで，定常状態で，いわゆる“silent phenotype” を示す遺伝子改変動物 (精神疾患の遺伝要因) に様々なストレスを負荷して病態モデルを作製する (環境要因を加える) という，“精神疾患発症の遺伝×環境相互作用仮説”に基づいた研究アプローチで，有用な知見を得ようとする研究がなされてきている．これらの研究は，病態時の情動・認知機能障害に“特異的に”関与する遺伝子・分子基盤を明らかにできる効果的な研究手法になると考えられる．

本研究では，情動や認知などの高次脳機能との関連が示唆されているdysbindin-1，およびchemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2)という2つの遺伝子に注目し，まず，その過剰発現(Dys-Tg)，および欠損(CRTH2$^{-/-}$)マウスが定常時ではsilent phenotypeを示すことを明らかにした．次に，これらの遺伝子改変，あるいは薬理学的阻害が，いくつかの環境要因の負荷によって作製された精神疾患のモデル動物で認められる情動・認知機能障害にどのような影響を与えるのかを評価した．

Dysbindin-1は，細胞内小胞輸送やmRNA転写の制御に関わり，脳内での発現量の減少により機能が低下することで，統合失調症の発症脆弱性の上昇に寄与する可能性が考えられている．そこで，今回，Dys-Tgマウスでは，methamphetamineやphencyclidineで誘発される統合失調症様の行動異常が改善されるのかどうかを検討したところ，統合失調症モデル動物で認められる多動およびうつ様行動や認知機能障害は少なくとも改善しなかった．さらに，定常時のDys-Tgマウスの脳内遺伝子発現解析を行ったところ，Dys-Tgマウスの脳内で，神経機能の調節に関わる最初期遺伝子である，ArcやEgr2の発現量が減少することを見出した．これらの結果から，dysbindin-1の過剰発現は病態時の異常行動を改善しないだけでなく，むしろ，脳内の神経機能を低下させる可能性が考えられる．

Prostaglandin D_2受容体であるCRTH2は，末梢炎症への促進的な関与が明らかにされてきたが，情動・認知機能障害の発現における役割は長い間不明であった．一方これまでに申請者が所属していた研究グループでは，リポ多糖やがん細胞の末梢投与・接種によって誘発される末梢炎症時の情動・認知機能障害にCRTH2が選択的に関与することを示してきた．しかし，CRTH2の中枢機能について，うつ病や統合失調症などの精神疾患における情動・認知機能障害や，その分子基盤への関与は未だ不明である．そこで，まず，うつ病モデル動物が示す情動機能障害の発現にCRTH2が関わるかどうかを明らかにする目的で，corticosterone慢性投与モデルを作製したところ，本モデルで認められる社会性の低下などのうつ様行動は，CRTH2の遺伝子欠損あるいは薬理学的拮抗により選択的に消失した．さらに，CRTH2$^{-/-}$マウスを用いて作製した同モデルの海馬では，野生型マウスと比べてノルエピネフリン含量の増加が認められた．次に，統合失調症モデル動物が示す認知機能障害の発現にCRTH2が関わるかどうかを明らかにする目的で，MK-801急性投与モデルを作製したところ，本モデルで認められる長期記憶障害はCRTH2の遺伝子欠損あるいは薬理学的拮抗により選択的に消失した．さらに，同モデルの視床下部で認められる神経活動の亢進は，CRTH2$^{-/-}$マウスで消失した．以上のことから，CRTH2は，精神疾患の病態時特異的な情動機能障害あるいは認知機能障害の発現に“選択的に”関与すると考えられ

る．

本研究では，dysbindin-1とCRTH2という2つの精神疾患関連候補遺伝子の遺伝子改変，およびCRTH2拮抗薬が定常時の表現型ならびに精神疾患のモデル動物に及ぼす影響を解析することで，精神疾患の病態時に選択的に認められる特定の高次脳機能障害の分子基盤において，dysbindin-1やCRTH2が重要な役割を果たすことを明らかにできたと考えられる．また，本研究は，“精神疾患発症の遺伝×環境相互作用仮説”に基づいた研究アプローチの妥当性・有用性を検証したものであり，本研究により“定常条件下で大きな表現型変化を示さない遺伝子改変動物を用いて精神疾患のモデル動物を作製・解析することにより，注目した遺伝子が創薬標的として有用かどうかを明らかにできる”ことを明確に支持する成果を得た．本研究成果を基盤とした今後の研究が，副作用等の問題が少なく，これら病態時の各症状に特異的に作用する治療薬の開発の一助となることを期待する．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（ 尾中　勇祐 ）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	橋本　均
	副 査　教授	八木　清仁
	副 査　教授	辻川　和丈

論文審査の結果の要旨

「病態モデル動物を用いた情動・認知機能障害の分子基盤に関する研究」と題する学位論文において、学位申請者は、統合失調症の脆弱性遺伝子であるdysbindin-1と、プロスタグランジンD_2の2型受容体chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2)の2つの精神疾患や脳機能の調節に関わる因子について、遺伝子改変動物や拮抗薬を用いて、行動学・行動薬理学的に解析している。

まず、統合失調症の脆弱性遺伝子であるdysbindin-1を過剰発現するトランスジェニックマウスを用いた解析において、このマウスは、平常時は行動学的にほぼ正常であるが、その脳内ではいつくかの遺伝子発現の変化が認められることが示された。Dysbindin-1を欠損したsandyマウスが、統合失調症のモデルマウスであることから、その過剰発現によって、保護的な効果が得られる可能性が想定される。そこで、dysbindin-1過剰マウスにおいて、methamphetamineやphencyclidineで誘発される統合失調症様の行動異常が改善されるかどうかについて検討が行われたが、多動やうつ様行動、認知機能障害は少なくとも改善しなかった。これらの結果により、dysbindin-1の過剰発現は統合失調症様の行動異常に対して保護的ではないこと、むしろ脳機能を低下させる可能性があることが示された。

一方、学位申請者らも加わった以前の研究においては、中枢神経系での機能がほとんど不明であったCRTH2について解析し、リポ多糖の投与やがん細胞の接種によって誘発される情動・認知機能障害に、CRTH2が関与することが示されていた。しかし、CRTH2が精神疾患における情動・認知機能障害に関与するかどうかは不明であった。そこで本学位論文では、うつ病のモデルであるcorticosterone慢性投与による社会性行動の低下やうつ様行動、また統合失調症のモデルであるMK-801急性投与による認知機能障害へのCRTH2の関与について検討が行われた。その結果、これらの行動異常が、CRTH2の遺伝子欠損や薬理学的拮抗によって、正常化することが示され、これらを説明する脳内の機序についても検討が行われ、いくつかの示唆的なデータが得られている。これらの結果は、CRTH2が精神疾患病態における情動機能や認知機能の障害に関与することを示すものである。

以上の結果から、精神疾患病態におけるdysbindin-1の過剰発現およびCRTH2の欠損あるいは拮抗薬の効果が明確に示された。精神疾患の発症には、遺伝因子と環境要因の相互作用による機構が関与すると考えられているが、本研究では、平常時に行動などの明確な異常を示さない遺伝子改変動物に対して、何らかのストレスを与えることにより、脆弱性が変化するかどうか、またその機序を解析することにより、精神機能障害の発現のメカニズムを解析することを試みるという観点から実施されたものである。これは、病態時に特異的に関与する遺伝子や分子機構を明らかにし、またそれらの創薬標的としての有用性を示すことができる効果的な研究手法となることが期待されるものであるが、本論文はその１つの例となるものといえる。これらの成果は、精神疾患の治療薬に関する薬学的研究に貢献するものと考えられることにより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。