

主論文の要旨

Neuropeptide Y neuronal network dysfunction in the
frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia

〔統合失調症モデルマウスの前頭葉におけるNPY神経系の異常〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻

脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

諸澤 俊介

【緒言】

統合失調症は人口の約1%に発症する主要な精神疾患である。その病態は未だ不明であるが、神経発達障害ではないかと広く考えられている。

Neuropeptide Y(NPY)は36のアミノ酸からなる中枢神経系において最も多く分布する神経ペプチドの一つで、主に γ -アミノ酪酸(以下GABA)介在ニューロンに含まれ、神経伝達物質や神経修飾物質として抑制系のシナプス機能や神経発達に関わっている。NPYは食欲の調整、記憶や認知機能等様々な高次の精神神経活動に関わっており、統合失調症やその他の精神疾患の病態に関わっていると考えられている。

近年の分子生物学の発展により統合失調症発症に関わる遺伝子がいくつか同定されており、その中の最も注目を集めている遺伝子の一つがDisrupted-in-schizophrenia 1(以下DISC1)である。DISC1は神経発達における神経新生や遊走に関わっていることが知られている。本遺伝子の機能異常がどのように脳神経系に影響を及ぼし、病態に関与しているかは明確になっていないが、神経発達障害に関わっているのではないかと考えられており、いくつかの種類DISC1遺伝子改変マウスが作られ研究されている。これらのマウスは神経発達に障害を認め、プレパルス抑制の障害やワーキングメモリの低下など統合失調症の症状と関連する症状を呈し統合失調症の有用なモデルマウスと考えられている。

今回DISC1の機能障害による神経系構築の組織学的変化を明らかにするためDISC1ノックアウト(以下KO)マウスの前頭葉において免疫組織学的検討を行い、DISC1の欠損がNPY神経系にどのような影響を与えるかを検討した。本研究ではDISC1遺伝子のエクソン2及び3が欠損したKOマウスを用いた。これらのマウスは統合失調症の症状と関連する認知機能の障害、衝動性亢進、シナプス可塑性の変化等を認めた。

【対象及び方法】

DISC1KOマウスの前頭前野においてNPYに対する免疫染色を行い、免疫陽性細胞の数や分布、線維走行等を対照群と比較した。また観察精度の向上のため、NPYと共存することが知られているソマトスタチン(SOM)に関しても免疫染色を行い比較検討した。

具体的には、週齢12のDISC1KOマウス8個体と同数の対照群から深麻酔下で灌流固定後、脳を取り出し、40 μ mの凍結薄切切片を作成した。その切片を抗NPY抗体と抗SOM抗体を用いABC法にて免疫染色を行った。

観察は光学顕微鏡で行い、イメージJを計測に用いた。統合失調症の認知機能障害に深く関連しているとされる前頭前野の帯状回皮質、内側前頭前野、眼窩皮質において表層から垂直な600 μ m幅の長方形となるよう観察領域を設定し、表層、中間層、深層の3つの区画に均等に分割してNPY及びSOM免疫陽性細胞数、NPY免疫陽性細胞の大きさ、神経線維の長さを比較検討した(Fig.1,2)。染色陽性で核が認識できるニューロンを陽性とみなし、各領域各区画ごとに細胞数をカウントし、また細胞の面積を測定した。繊維に関しては各領域の各区画中心の1視野における陽性線維の長さを計測し合計した。検定はMann-Whitney U testを用いて行い $p<0.05$ を有意とした。

【結果】

3領域全てにおいてDISC1KOマウスのNPY免疫陽性細胞の数は有意に減少していた(Fig.3)。減少は特に表層において顕著であり、陽性細胞の分布はKOマウスと対照群で異なっていた。しかし陽性細胞の大きさはKOマウスと対照群に差は認めなかった(Table1)。NPY免疫陽性の繊維に関しても細胞と同様に減少していた(Fig.4)。またSOM陽性細胞の数もKOマウスの3領域全てにおいて有意に減少していた(Fig.5)。

【考察】

本研究の結果では、DISC1KOマウスのNPY免疫陽性細胞の減少は表層で特に顕著であり対照群と分布が異なっていた。一方細胞の大きさに変化はなく、このことはDISC1の障害がNPYニューロンの成熟よりはNPY神経系の構築や遊走の障害に影響することを示唆する。この考えは既報と一致する。DISC1は神経遊走に関与していると考えられており、最近の研究で皮質の介在ニューロンの適切な移動にはDISC1の働きが必要と報告されている。今回のNPYニューロンの減少は適切な細胞移動が障害されたために起こった可能性が考えられる。しかし本研究では経時的な変化を調べておらず、実際に遊走の障害があったかは確かめられていないためさらなる研究が必要である。

NPYは神経修飾因子としてシナプスの神経伝達に関わっており、様々な精神機能と関連している。NPYニューロンはGABAやグルタミン酸の放出の調節に寄与していることがわかっている。NPYはグルタミン酸の調節を介して神経防御や学習機能に関わっていると示唆されている。またGABA系の神経の活動性の低下が統合失調症の認知機能障害と関連していると指摘されており、NPYもその活動性の低下に関連していることが示唆されている。そのため今回DISC1KOマウスで認めたシナプス可塑性の低下や認知機能低下にNPYの機能障害が寄与しているかもしれない。同じDISC1KOマウスを用いた研究でGABA系の神経系の機能障害が報告されており、本研究と一致する。また今回の結果は統合失調症患者においてGABA系、グルタミン酸系の神経伝達に異常があるという仮説を支持するのではないかと考えられる。

NPYは神経新生に関わると考えられていて、最近の研究でNPYと神経栄養因子が相互に作用しシナプス可塑性と構築に影響を与えることが報告されている。このことからDISC1の障害によるNPYの障害が神経発達障害や統合失調症の病態の重要な要素であると考えられるのではないだろうか。

【結論】

本研究は、DISC1の障害がマウスの前頭前野皮質においてNPYニューロンを減少させることを示した。このことはDISC1の障害が精神機能や神経発達に重要な役割を担うNPY神経系の障害を引き起こすことを示唆する。統合失調症患者の死後脳研究で、前頭葉においてNPYが減少しておりNPY神経系の異常が示唆されると複数報告されている。本研究はこれらの報告を支持し、DISC1の障害がNPY神経系の障害を引き起こし統合失調症の病態に関与していることが考えられる。