

## MRI による脳内ミクログリア動態解析技術の創出と、その統合失調症予防への応用

植木孝俊<sup>1)</sup>, 森 則夫<sup>2)</sup>

1)名古屋市立大学大学院医学系研究科 統合解剖学分野  
2)木野記念会福田西病院 精神科

### 【研究の背景】

統合失調症は、思春期前後に発症し、幻覚妄想、自発性欠如や感情鈍磨、認知機能障害を呈し社会機能の障害を残す進行性の精神疾患である。ドパミン拮抗薬が有効であることを根拠にドパミン仮説が提唱されてきたが、これを証明する証拠は得られていない。一方、統合失調症では免疫系の異常があることは以前から知られている。最近、我々は頭部専用ポジトロン断層撮影(PET)を用いて、世界で初めて、初発で未治療の統合失調症患者の脳では広汎な部位でミクログリアが活性化していることを明らかにした。これは統合失調症患者の脳では発症初期よりミクログリア活性化を伴う炎症反応が惹起していることを示唆するものである。すなわち、統合失調症の病態にはミクログリア活性化が関与しており、抗精神病薬の効果は抗ミクログリア活性化作用を介している可能性が示唆される。事実、ミクログリアの活性化を抑制する作用をもつミノサイクリンは統合失調症の症状を緩和させる<sup>1)</sup>。

### 【目的】

本研究では、統合失調症患者脳にて観察される初期病変である可溶性 FKN の産生を、初め病態モデルラットを用い、生体でリアルタイムに MRI により画像化するとともに、可溶性 FKN の産生と併せ生じる分子異常を、病態脳組織における遺伝子発現の網羅的解析及び生化学的解析にて探索同定することを目的とした。

### 【方法】

発表者らは、細胞死などに伴い活性化されるカスパーーゼ-3/-7 などのプロテアーゼの酵素活性動態を培養細胞で蛍光イメージング技術及び NMR でリアルタイムに画像化し、定量評価する解析技術を創出済である。本研究では、可溶性 FKN を産生する統合失調症病態プロテアーゼの脳内活性を、MRI により生体で観察するための分子プローブを、発表者らの既製プローブを修飾改変し創製した。プローブはプロテアーゼ基質ペプチドの一端に F が、他端に Gd<sup>3+</sup>が結合している。ここで、MRI プローブの F は初め他端の Gd<sup>3+</sup>(常磁性体)の paramagnetic relaxation の影響により、その T<sub>2</sub>緩和時間が短縮し MRI 信号が減弱するが、FKN が病態プロテアーゼによるプロセシングを受け可溶性 FKN を産生するのに伴い Gd<sup>3+</sup>が遊離してその MRI 信号を回復するので、可溶性 FKN の産生を MRI でリアルタイムに画像化することができる。

ここでは poly I:C 投与による統合失調症モデルラットを作出し、行動学的解析で精神症状が確認された個体の急性脳スライスにて In-cell NMR 解析を行い、プローブ機能を評価した。

### 【結果】

poly I:C を妊娠中期の母体に投与し作製した統合失調症モデルラットでは、8 週齢で脳内ミクログリアが著明に活性化していることを確認した後、別途作製した poly I:C モデルラットより 5、6、7、8 週齢で急性脳スライスを調製した。それらを発表者らによる F・Gd<sup>3+</sup>結合プロテアーゼ基質プローブとともに In-cell NMR に供したところ、6、7、8 週齢ラットで MRI 信号の発生を観察した。また、同個体より調製した隣接脳スライスにて、Western blotting により病態プロテアーゼ活性依存的な可溶

性 FKN 産生の著明な増加を確認した。8 週齢以降の poly I:C モデルラットでは、プレパルス・インヒビションの障害も観察された。

### 【考 察】

poly I:C による統合失調症モデルラットでは、8 週齢頃に脳内ミクログリアが活性化することが、これまでにも発表者らによる免疫組織化学的染色により確認されていた。本研究の結果、統合失調症病態脳でミクログリアが活性化する以前の発症初段階における可溶性 FKN 産生を、*in vivo* でリアルタイムに画像化するための MRI 造影剤が創製されたことにより、病態初段階に生起する分子病変の同定が今後に見込まれる。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

脳内免疫を司るミクログリアが統合失調症患者脳にて活性化し、炎症反応を惹起することは従前より知られていたが、その分子病理は未解明であった。本研究の結果、統合失調症発症の諸段階におけるミクログリア活性化に、可溶性 fractalkine の産生が関与することが確認されたことで、活性化ミクログリアを標的とする統合失調症の早期診断と創薬への端緒が開かれたと考えられる。

### 【参考・引用文献】

- (1) Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. Clin Neuropharmacol, 31: 287-292, 2008.