

統合失調症における脳神経シナプスのスパイン密度の低下の制御機構の解明

紀本創兵¹⁾, 橋本隆紀^{2,3)}, 岸本年史¹⁾, David A. Lewis³⁾

- 1) 奈良県立医科大学 精神医学講座
- 2) 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳情報病態学(神経精神医学)
- 3) 米国ピッツバーグ大学 精神医学部門

【研究の背景】

統合失調症の中核症状には、ワーキングメモリーを代表とする認知機能の障害があるが、有効な治療法がなく病理病態の解明が望まれる。このワーキングメモリーの実現には、いくつかの領域間をまたぐ緊密なネットワーク活動が必要であることがわかっている。しかし、ワーキングメモリー障害に関する生物学的研究は、専らこの司令塔であると考えられる背外側前頭前野を中心におこなわれてきた。例えば、G 蛋白受容体シグナルを細胞内で制御する分子である RGS4 (Regulator of G-Protein Signaling) や、スパイン形成や安定性に関与するアクチン細胞骨格関連遺伝子については、統合失調症の背外側前頭前野において発現量が有意に低いことは繰り返し報告されているが、ワーキングメモリーネットワークを構築する他の領域で、これら遺伝子の発現量がどのように変化しているかの報告はない。

【目 的】

申請者はこれまでに、RGS4 発現が有意に低いこと、また RGS4 発現変化の一部には microRNA が関与していることを報告した¹⁾。今回着目する RNA 結合タンパクは、標的遺伝子の 3' 側非翻訳領域に結合するなどして、標的遺伝子の mRNA の輸送や発現安定性、翻訳制御に関与するタンパクである。なかでも、stau2 (以下 stau2) は、RGS4 や RhoA などのアクチン細胞骨格関連遺伝子の発現を直接制御すること、そして stau2 発現の低下は、これら遺伝子の発現量を変化させ、げっ歯類では脳神経シナプスのスパイン密度が低下し、学習や記憶の障害が出現することがわかっている。このため、我々は統合失調症患者において stau2 や、これに制御される遺伝子群の発現が変化しているのではないかと考えた。

【方 法】

死後脳サンプルについては、米国ピッツバーグ大学精神医学部門 David A. Lewis 教授との共同研究により、脳サンプルの提供を受けた。なお、関心領域については、脳の前方向後方へと順に背外側前頭前野及び後部頭頂皮質、二次視覚野、一次視覚野の 4 領域とし、年齢と性をマッチさせた 20 ペアからなる健常者と統合失調症の死後脳組織を使い、Stau2 をはじめに RGS4 や RhoA などのアクチン細胞骨格関連遺伝子の発現量を qPCR 法によって検討した。なぜなら、同 4 領域は、Top-down、Bottom-up 様式で視空間ワーキングメモリーの実現に深く関与しており、統合失調症で障害されていることがわかっているからである。

【結 果】

まず健常群において、RGS4 の発現は脳の前方向後方にむかって統計学的に有意に発現量が低下していくことがわかった。一方で、その他の関心遺伝子は脳の前方向後方に向けて統計学的に有意に発現量が上昇していくことがわかった。統合失調症と健常群との比較においては、RGS4 mRNA は 4 領域において有意な低下を認めた。しかし、stau2 mRNA 発現は、どの領域においても変化は認めなかった。アクチン細胞骨格関連遺伝子である CDC42EP4 や RhoA、septin9 mRNA などは統合失調症群において、4 領域において発現量が増加していることが確認された。

【考 察】

RGS4 発現低下は、変化に程度の差はあるが、大脳皮質における共通した変化であることが示唆された。また、アクチン細胞骨格関連遺伝子発現は、発現変化のパターンは同領域間において多様であり、これらの多様な変化が、統合失調症のワーキングメモリーの障害に関与していることが示唆された。一方で、stau2 発現はどの領域においても発現量に変化はなかったが、統合失調症における stau2 発現は皮質層・細胞特異的な変化を受けている可能性が強いことがわかってきており、現在も順次検証中である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症は様々な遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って発病に至る複雑疾患である。病態生理より統合失調症の分子基盤を理解するためには死後脳研究は極めて有効であると考えられる。現時点では、国内において死後脳を入手することは困難であることから、今後も日米共同での死後脳研究を継続することは、根本的な治療法の開発への一助となると考える。

【参考・引用文献】

1. Kimoto S, Glausier JR, Fish KN, Volk DW, Bazmi HH, Arion D, Datta D and Lewis DA. Reciprocal Alterations in Regulator of G Protein Signaling 4 and microRNA16 in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2016 Mar;42(2):396-405.