

神経糖鎖マトリックス (PNN) 形成不全マウスによる統合失調症発症要因の検証

大橋俊孝

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科

【研究の背景】

統合失調症の病因説として神経発達障害仮説があり、遺伝＋環境要因により脆弱な神経回路が形成され、思春期以降にその脆弱な回路に心理社会的ストレスが加えられることで発症するとされている。

統合失調症の死後脳研究において、統合失調症患者の脳皮質パルブアルブミン陽性介在ニューロン (PVI) において GABA 伝達の異常が多数報告されている¹⁾。一方、思春期にかけて PVI に顕著に形成されるペリニューロナルネット (PNN) は、細胞外マトリックスにより形成され、その主要な成分は Aggrecan である。この PNN が酸化ストレスに対する保護作用を示す事が報告された²⁾。一方、ローザンヌ大学の Do 教授らは、酸化ストレスによる PVI の障害が統合失調症を引き起こすとの Perspective を *Mol Psychiatry* に最近発表した。しかしながら、未だ PNN 関与の詳細は検証されていない。そこで申請者は、思春期にかけて形成され、シナプスの安定化・酸化ストレス保護効果など複合機能を持つ神経糖鎖マトリックス (PNN) の機能に着目し、PNN 形成の障害・遅延が神経発達障害を招き、統合失調症発症につながるのではないかと考えた。

【目 的】

本研究は、PNN 形成不全マウス [*Acan^{fl/fl}; Nes-cre*] を用いてこの新しい仮説の検証を行うことを目的とする。

【方 法】

雄性の PNN 形成不全マウス [*Acan^{fl/fl}; Nes-cre*] と *Nes-cre* 対照のマウス (週齢 12-20) 各 10 匹を用いた。統合失調症のエンドフェノタイプとして最もよく用いられる神経生理指標であるプレパルス・インヒビション (prepulse inhibition: PPI) を両群で比較した。まず、120db の pulse に対する驚愕反応を記録し、74-86db の任意の prepulse 後の pulse に対する驚愕反応の低下を測定、最後に prepulse なしの 120db の pulse に対する驚愕反応を記録した。これら PPI 刺激はランダムに配置し、試行間に 10 から 30 秒 (ランダム) のインターバルを設けるよう実験プログラムが組まれた。

また、感覚皮質における PNN 関連遺伝子 mRNA 発現の検討や神経の脆弱性に関する組織評価なども行った。

【結 果】

PPI 実験においてスタートとラストの pulse に対する驚愕反応 (それぞれ 5 回計測) に統計学的に大きな差が出たものは比較から除外した。それらの個体の除外によりばらつきが少なくなったが、結果として両群間に有意差は認められなかった。*Acan* 遺伝子のノックアウトにより他の PNN の関連遺伝子のタンパク質レベルでの発現が低下していたので、mRNA レベルでの発現を比較したが有意差は認められなかった。これに関しては分解系の活性亢進が可能性として考えられる。また、組織レベルで神経変性や脆弱性を示す結果は得られなかった。

【考 察】

本研究では、PNN の形成不全が大脳皮質パルブアルブミン陽性介在ニューロン等に脆弱性をきたし統合失調症発症要因となるという仮説は支持しない結果であった。統合失調症発症には、さらに酸化ストレスのような脆弱性を惹起する要因との相乗的効果が必要であることなどが考えられる。しかしながら、PNN の主要構成分子である Aggrecan の欠損が他の PNN 構成タンパク質発現レベルも低下させたことは注目すべき結果である。

一方、統合失調症患者の死後脳の研究により、患者では PVI において PV mRNA の発現低下とともに GABA 神経伝達関連遺伝子の発現異常が報告されているが²⁾、本研究期間中に PNN 形成不全マウスでの検証はできなかった。さらに成体あるいは老化マウスで精神医学的あるいは行動異常などの影響の出る可能性も否定できない。今後も、このマウスを継続して解析することが必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究期間中において、PNN 形成不全マウス大脳皮質でヒト患者死後脳に観察される GABA 神経伝達関連遺伝子の発現異常が起こるか未検証であることなど、課題を残した。さらに、統合失調症に特異的な神経伝達異常や神経回路形成異常がみられるか等の検証を進めることにより、臨床的意義が吟味される。

【参考・引用文献】

- 1) Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 6(4):312-324 (2005)
- 2) Fawcett JW, Oohashi T, Pizzorusso T. The roles of perineuronal nets and the perinodal extracellular matrix in neuronal function. *Nat Rev Neurosci.* 20(8):451-465 (2019)