

死後脳と神経培養の融合解析によるミトコンドリアを標的とした統合失調症の治療法創発

紀本創兵

奈良県立医科大学 精神医学講座

【研究の背景】

統合失調症の前頭前皮質において興奮性の錐体ニューロンの樹状突起スパイン密度の減少や、抑制性の介在ニューロンであるパルブアルブミン陽性ニューロン(PV ニューロン)の発現低下が観察される。これが脳皮質における興奮性-抑制性神経伝達に変化に関連し、統合失調症患者の認知機能障害の神経基盤になることが想定されている。よって病態解明および治療法の開発には、興奮性-抑制性神経伝達の変化の鍵となる上流因子を同定することが重要になると考えられており、近年はその一つに、ミトコンドリア、特に ATP 産生系である酸化的リン酸化(OXPHOS)の関与が注目されている。

【目 的】

これまでの研究から OXPHOS は樹状突起スパインの形態や PV ニューロンの機能に関与することがわかっている。統合失調症で OXPHOS 関連遺伝子の変化が報告されているが、病態生理との関連やその機序については不明な点が多い。今回は、ヒト死後脳と神経培養系を用いた融合解析を行うことで、脳皮質における興奮性-抑制性神経伝達の変化が起る原因に OXPHOS を中心としたミトコンドリア機能の変化が、どのように関連するのかを検証することを目的とした。

【方 法】

ヒト死後脳解析においては、共同研究先であるピッツバーグ大学精神医学部門から精神神経疾患の病歴がない対照例と統合失調症例から成るペアの死後脳組織の提供を受けた。関心領域としては、統合失調症で障害されている視空間情報の作業記憶のネットワークを構成する前頭前皮質に加えて、頭頂葉皮質、1 次および 2 次視覚野の計 4 領域とし、各遺伝子の発現量を定量した。

【結 果】

これまで発現変化が報告されている 4 つの OXPHOS 関連遺伝子(ATP5H, NDUFFB3, COX4I1, COX7B)について、real-time PCR 法により、その発現を 4 領域(20 ペア)で定量したところ、疾患例でのこれらの空間的遺伝子発現パターンは、対照例と比較して有意な変化を認めた。また ATP 産生および樹状突起スパインの動態や抑制性神経伝達において重要な役割があることが想定されている TMEM59 に着目し、RNAseq(57 ペア)および細胞種特異的マイクロアレイ解析(36 ペア)から、その発現を比較検討したところ、TMEM59 は前頭前皮質の統合失調症で有意な発現低下を認め、その発現低下は対照例と比較して前頭前皮質の第 3 層錐体ニューロンで顕著であることがわかった。現在は解析を拡大し、また in vitro における評価系で、これら因果関係の検証をおこなっているところである。

【考 察】

視空間作業記憶を構成するネットワーク回路において、興奮性のニューロンと抑制性のニューロンを反映するマーカーの

発現パターンが疾患で変化していることがわかっている。今回、OXPHOS 関連遺伝子の発現パターンが統合失調症で変化していたこと、そして TMEM59 が樹状突起スパイン密度の変化が強く認められる前頭前皮質の第 3 層錐体ニューロンで変化していたという事実は、大脳皮質における興奮性－抑制性神経伝達の変化が起こる成因を考えるうえで、極めて重要な知見をもたらすことが想定された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ミトコンドリアの機能変化は、遺伝病のみならず生活習慣病、悪性新生物との関連も指摘され、ミトコンドリアの持つ機能の多様性や、それを標的とした診断法や治療法の開発に関心が高まっている。依然として統合失調症の薬物療法はドーパミン仮説に依存しているが、当該研究のミトコンドリア機能の変化と興奮性－抑制性神経伝達の変化に着目した成果は、創薬の観点からも有意義になると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Bergman O, Ben-Shachar D (2016) Mitochondrial Oxidative Phosphorylation System (OXPHOS) Deficits in Schizophrenia: Possible Interactions with Cellular Processes. *Can J Psychiatry* 61: 457–469.
2. Hoftman GD, Dienel SJ, Bazmi HH, et al (2018) Altered Gradients of Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Transcripts in the Cortical Visuospatial Working Memory Network in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 83: 670–679.
3. Liu Q, Feng R, Chen Y, et al (2018) Dcf1 Triggers Dendritic Spine Formation and Facilitates Memory Acquisition. *Mol Neurobiol* 55: 763–775.