

## GABA 神経系の制御による統合失調症の認知機能障害の治療法開発

藤原和之

群馬大学医学部附属病院 精神科神経科

### 【研究の背景】

統合失調症の死後脳研究では、GABA 合成酵素の一種 GAD67 の減少が繰り返し報告されている。この知見に基づき、Lewis らは「GAD67 の発現低下が GABA 神経伝達障害を引き起こし、結果として統合失調症の症状(特に作業記憶等の認知機能障害)を引き起こす」という仮説を提唱している(Lewis et al., 2011)。しかし、死後脳研究は観察研究であるため、GAD67 の低下が本当に認知機能障害を引き起こしたのか否か、因果関係を立証することは困難であった。我々は最近、CRISPR-Cas9 技術を用いて、GAD67 ノックアウトラット(GAD67KO)の作成に成功した(Fujihara et al., 2020)。現在、我々は成獣の GAD67KO ラットにおいて GAD67 の発現量を回復させる治療モデルの開発に取り組んでいる。本報告書では、そのプロジェクトで使用する GAD67KO ラットおよび治療モデルでのハイスループットな認知機能障害評価法の導入について報告する。

### 【目 的】

GAD67 の低下による GABA 神経伝達障害が、どのような認知機能を特に侵しやすいのかは未だ明らかではない。たとえば、非空間記憶と空間記憶は、等しく障害されるのであろうか？本研究では Object recognition test を利用してこの問いに答えると共に、我々が過去に用いたモリス水迷路試験よりも簡便な評価系を導入し、将来的な治療モデルでの効果判定の準備を行う。

### 【方 法】

成獣の GAD67KO ラットおよび同腹子の野生型(GAD67WT)を各群 5 匹用意した。90cm × 90cm のオープンフィールドに 30 分 2 日間馴化させたのち、Object-location recognition test と Novel object recognition test を実施した。前者では 2 つの物体を提示したのち 24 時間後に片方の位置を変更する。正常なラットでは物体の位置を記憶しており、移動した方の物体をより長く探索する。一方、後者では 24 時間後に片方の物体の種類そのものを変更し、新規物体への探索時間を評価する。

### 【結 果】

馴化の 1 日目では、我々の先行研究通り GAD67KO ラットにおいて活動性が低く、総移動距離が GAD67WT ラットよりも短かった( $p < 0.05$ )。しかし、馴化の 2 日目では両者とも同等の活動量を示した( $p = 0.68$ )。また、探索範囲を反映する roaming entropy を計算すると第 1 日目から両群とも同等の数値であった( $p = 0.78$ )。これらの所見から GAD67KO ラットも実験箱に十分馴化したと判断し、Object-location recognition test を実施した。Object-location recognition test では、GAD67WT ラットは位置を変更した物体側をより長く探索した( $p < 0.05$ )。一方、GAD67KO ラットでは物体間での探索時間に差は見られなかった( $p = 0.91$ ; 図も参照のこと)。一方、Novel Object recognition test では、GAD67WT ラットも GAD67KO ラットも、新規物体をより長く探索した( $p < 0.05$ )。

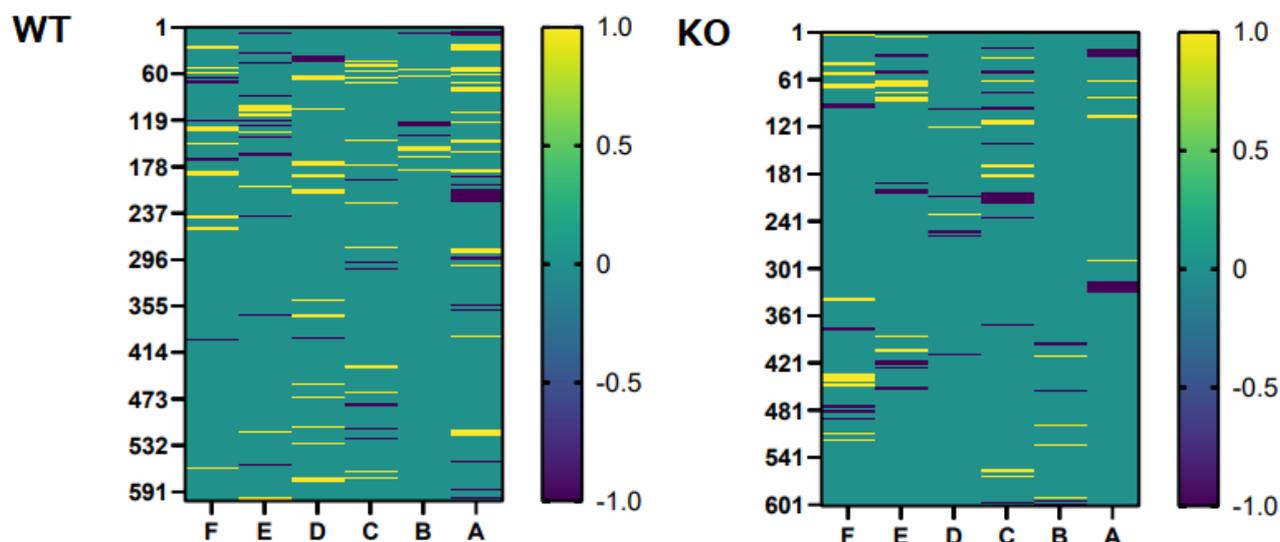


図: Object-location recognition test において、位置が変わった物体にラットが接触した時刻(黄色)。縦軸はテスト開始後の時間を秒で表示。一方、位置が同じ物体に背食した時刻は紺色で表している。WT:野生型、KO:ノックアウトラット。

### 【考 察】

本研究では、我々が過去の研究で用いたモリス水迷路試験や8方向放射状迷路試験よりもより簡便な課題を用いて、GAD67KO ラットの認知機能障害を検出することができた。先行研究から、Novel object recognition には嗅周皮質が、Object-location recognition test では海馬が重要な役割を果たしていると考えられている。GABA 神経系は中枢神経系に広く分布しているが、今回の結果は GAD67 の遺伝学的な消去が、特に海馬機能を障害している可能性を示唆している。この結果は、他の統合失調症モデル動物で海馬の異常があることも整合的である(Suh et al., 2013)。何故 GABA 神経系の障害が特に海馬を侵すのかについては明確なメカニズムが不明であり、今後の課題である。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

認知機能障害は統合失調症の機能的予後と関係の深い重要な臨床所見である。ところが、従来の抗精神病薬ではその治療効果が十分ではなく、有効な治療手段の開発が求められてきた。GAD67 発現低下による認知機能障害のメカニズムが明らかとなり、更に GAD67 のレスキューがモデルラットで治療効果を示すのだとすれば、新規治療法の実現への貢献が期待できる。

### 【参考・引用文献】

- Lewis DA, et al., Perisomatic inhibition and cortical circuit dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol.* 2011 Dec;21(6):866-72.
- Fujihara K, et al., CRISPR/Cas9-engineered Gad1 elimination in rats leads to complex behavioral changes: implications for schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2020 Dec 8;10(1):426.
- Suh J, et al., Impaired hippocampal ripple-associated replay in a mouse model of schizophrenia. *Neuron.* 2013 Oct 16;80(2):484-93.