



# プレスリリース

Press Release

Date : 2015. 5.14

## 死後脳解析結果に基づく

### 統合失調症発症モデルマウスの作製に成功

—統合失調症の新規予防法および治療法の開発に繋がる可能性—

#### 趣旨・目的

統合失調症は、総人口の約 1%の発症危険率を示す精神疾患で、主に思春期以降に発症し、幻覚・妄想および認知障害、意欲の欠如など社会的機能の低下を生じますが、十分な予防・治療法が確立されていません。さらに、本人の苦悩はもちろん介護に携わる家族の負担も大きく、経済的損失も大きな疾患です。近年、統合失調症患者の死後脳組織の解析結果から、抑制性神経伝達物質 GABA を介した GABA 神経伝達に関わる遺伝子の発現異常が報告され、GABA 神経伝達の障害が統合失調症の病因や病態に関与しているということが支持されています（統合失調症の GABA 仮説）。今回、われわれの研究グループは、GABA 神経伝達の機能分子の中でも特にパルブアルブミン陽性 GABA 作動性ニューロンにおける GABA 合成酵素 GAD67 分子の発現低下は統合失調症様症状が生じるかということを、新規開発した遺伝子改変マウスを用いて証明することを試みました。そして、この遺伝子改変マウスは、組織学的特徴および認知行動障害、社会行動の異常などの行動異常を呈し、統合失調症と類似した特徴を備えていることを明らかにしました。この成果は、2015 年 4 月 23 日（米国東部時間）に米国神経精神薬理学会誌「Neuropsychopharmacology」にオンライン版で公開されました。

#### 概要

群馬大学大学院医学系研究科遺伝発達行動学分野の三輪 秀樹 助教、藤原 和之 大学院生（現群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野 助教）、柳川 右千夫 教授、群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野の三國 雅彦 教授（群馬大学名誉教授、現 国際医療福祉大学教授）および熊本大学大学院生命科学研究部脳回路構造学分野 玉巻 伸章 教授らの研究グループは、統合失調症発症のメカニズムの可能性としての「統合失調症の GABA 仮説」について、新たな統合失調症モデルマウスを作製することで検証し、統合失調症発症のメカニズムの一端を明らかにすることに成功いたしました。

わたしたちの研究グループは、パルブアルブミン陽性 GABA 作動性ニューロン<sup>\*1</sup>において GABA 合成酵素 GAD67<sup>\*2</sup>分子の発現が低下するという統合失調症死後脳解析の結果、および複数の統合失調症モデル動物で GAD67 の発現低下が観察されていることに着目し、Cre/loxP システム<sup>\*3</sup>を用いて、パルブアルブミン陽性 GABA 作動性ニューロン特異的 GAD67 遺伝子ヘテロ欠損<sup>\*4</sup>

（PV-GAD67 ヘテロ KO）マウスを作製しました。この遺伝子改変マウスは、NMDA 受容体拮抗薬投与による過活動への感受性の増大、プレパルス抑制<sup>\*5</sup>の障害、社会的行動の異常など統合失調症と非常によく似た行動異常を示しました。さらに、このマウスの脳を、分子生物学的、神経解剖学的、神経生理学的な手法を用いて解析した結果、PV-GAD67 ヘテロ KO マウスの脳は統合失

調症患者の脳で報告されている特徴と類似した特徴を備えていることが発見されました。これらの結果より、わたしたちは、GAD67 の発現障害が統合失調症発症メカニズムの共通項目になっている可能性を明らかにしました。

## 社会的意義とこれからの展望

今回の研究成果は、統合失調症の病因・病態解明と新たな治療法に繋がる可能性があります。そして、今回新規開発した統合失調症モデルマウスを利用して、将来的に統合失調症治療における医薬品の開発を含めた臨床応用に貢献できることが期待されます。今後は、パルブアルブミン陽性 GABA 作動性ニューロンにおいて GAD67 の発現低下が生じるメカニズムを解明することで、統合失調症発症の予防および治療方法の可能性を探求していきたいと考えています。



## 統合失調症と類似した行動異常

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST)、武田科学振興財団、先進医薬研究振興財団、内藤記念科学振興財団、および科学研究費補助金による支援を受けて行われました。

## 掲載論文

雑誌名：Neuropsychopharmacology (2015 年 4 月 23 日オンライン掲載)

## Glutamate decarboxylase 67 deficiency in a subset of GABAergic neurons induces schizophrenia-related phenotypes

Kazuyuki Fujihara, #Hideki Miwa, Toshikazu Kakizaki, Ryosuke Kaneko, Masahiko Mikuni, Chiyoko Tanahira, Nobuaki Tamamaki and Yuchio Yanagawa (#責任著者)

DOI 番号：10.1038/npp.2015.117

## 【用語解説】

### \* 1 パルブアルブミン陽性 GABA 作動性ニューロン

GABA 作動性ニューロンとは、脳を構成する神経細胞 (ニューロン) の 1 つであり、GABA を神経伝達物質として放出します。脳のニューロンは GABA を結合するタンパク質 (受容体) を持っており、GABA が結合するとニューロンの活動が抑制されます。GABA 作動性ニューロンは、その発現している分子をもとにいくつかのサブタイプに分類されており、その中でもパルブアルブミン (Parvalbumin) を発現するサブクラスのことをパルブアルブミン陽性 GABA 作動性ニューロンと呼びます。

## **\*2 GABA 合成酵素 GAD67**

神経伝達物質  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) はグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) によって合成されます。グルタミン酸脱炭酸酵素には GAD65 と GAD67 の 2 種類あり、分子量、補酵素への親和性、細胞内局在などに違いがあり、異なる遺伝子にコードされる。本研究では統合失調症死後脳解析結果をもとに、GAD67 に着目しました。

## **\*3 Cre/loxP システム**

バクテリオファージ由来の遺伝子組み換え酵素 Cre リコンビナーゼ (Cre) は、loxP と呼ばれる塩基配列を認識し遺伝子組み換えを引き起こします。特定の遺伝子部位を挟むように loxP 配列を 2 つ導入することで、Cre の作用で挟まれた塩基配列を欠損させることができます。本研究成果では、パルプアルブミン陽性ニューロン特異的に Cre タンパク質を発現するマウスと、GAD67 遺伝子が loxP によって挟まれた遺伝子座をもつ遺伝子改変マウスとを交配し、パルプアルブミン陽性ニューロン特異的に GAD67 遺伝子を欠損させることができました。

## **\*4 ヘテロ欠損**

遺伝子は、基本的に 1 個体あたり、父親由来と母親由来の 2 つのコピーをもちます。ヘテロ欠損マウスでは、正常遺伝子 1 コピーと欠損遺伝子 1 コピーを有します。

## **\*5 プレパルス抑制**

大きな音などの驚愕刺激の直前に小さな音など微弱な刺激を先行して提示すると、驚愕反応が抑制されることが知られており、この現象をプレパルス抑制 (Prepulse inhibition; PPI) と呼びます。統合失調症患者ではこの PPI が低下していることが報告されています。

### **本件に関しますお問い合わせ先**

(研究について)

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

遺伝発達行動学分野 助教 三輪 秀樹 (みわ ひでき)

(取材対応窓口)

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 池守 善洋 (いけもり よしひろ)

電話 : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp