

特定領域研究「グリア-ニューロン回路網による情報処理機構の解明」
**第一回 サマー・ワークショップグリア
細胞の高次機能とその病態における役割**

日時 平成16年7月15日(木) 14:00～7月16日(金) 17:00

場所：KKRホテル熱海

7月15日(木) (会場：ラヴィー)

14:00～14:30

はじめに 特定領域研究「グリア-ニューロン回路網」への班長の思い入れと班員への大きな期待
総括班長：工藤佳久（東京薬科大学・生命科学部・教授）

14:30～15:10 特別講演「グリアの形態」（座長：工藤佳久）
総括班 演 清（国立岡崎共同研究機構 生理学研究所 名誉教授）

ブレーク（10分間）

ワークショップ 第一部 「脳の生理と病理へのグリア細胞の寄与」

座長：小澤静司

15:20～16:00 寺崎哲也（東北大学未来科学技術共同研究センター 未来バイオ創製分野）
「脳内エネルギー代謝における血液脳関門の役割」

16:00～16:40 吉峰俊樹（大阪大学大学院医学系研究科 神経機能制御外科学）
「グリオースシスとグリオーマ、病理・病態」

座長：高橋正身

16:40～17:20 須原哲也（独立行政法人 放射線医学総合研究所）
「グリアとin vivoイメージング」

17:20～18:00 高橋 淳（京都大学大学院医学研究科 脳神経外科）
「幹細胞移植によるパーキンソン病治療の展望」

18:30～20:00 夕食（2F 春日）

20:00～23:00 グループディスカッション（2F アベニール、吉）

7月16日(金) (会場：ラヴィー)

ワークショップ 第二部「精神疾患にグリアは関与するか？」

座長：木山博資

9:00～9:40 加藤忠史（理化学研究所 脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム）
「双極性障害の病態におけるグリアの関与」

9:40～10:20 尾崎紀夫（名古屋大学大学院 医学系研究科精神医学分野）
「ゲノム医学による統合失調症の病態生理解明：神経発達障害・神経変性仮説を視野に入れて」

ブレイク（20分間）

座長：岡部繁男

10:40～11:20 宮川 剛（京都大学医学研究科）
「カルシニューリンと統合失調症」

11:20～12:00 那波 宏之、水野 誠（新潟大学・脳研究所）
「脳神経発達障害仮説に基づく統合失調症モデル動物の作製とその評価」

12:00～13:00 昼食

公募班員の紹介と計画の紹介

13:00～13:50 座長：高坂新一 A01（9名）

14:00～14:50 座長：池中一裕 A02（9名）

15:00～16:20 座長：和田圭司 A03（14名）

ワークショップ

第一部「脳の生理と病理へのグリア細胞の寄与」

脳内エネルギー代謝における血液脳関門の役割

○寺崎哲也、立川正憲、堀 里子、大槻純男

東北大学未来科学技術共同研究センター 未来バイオ創製分野

同大学院薬学研究科 薬物送達学分野

科学技術振興機構 CREST & SORST

脳毛細血管内皮細胞は、種々の輸送担体が発現し、血液脳関門として血液中の栄養物質などをグリア細胞や神経細胞に供給し、脳内老廃物を血中へ排出する重要な役割を果たしている。グルコースとケトン体は、脳内のエネルギー源として用いられる。脳毛細血管内皮細胞とグリア細胞にはグルコースを輸送する GLUT1 (facilitated glucose transporter protein type 1) と乳酸などを輸送する MCT1 (monocarboxylic acid transporter 1) が発現し、神経細胞には GLUT3 と MCT2 が発現している。GLUT1 を先天的に欠損した GLUT1 deficiency syndrome (GLUT1-DS) の患者は、てんかん発作、発育不全、運動障害などがみられ、ketogenic diet (KD) 食事療法が治療法として用いられる。血液脳関門 GLUT1 障害時における MCT1, MCT2 の加齢変動を明らかにすることは、GLUT1-DS の病態や KD 療法の有用性を解明する上で重要である。そこで、GLUT1 の knockout (KO) mouse を作成し、GLUT1-DS のモデル動物として、脳内のグルコースとケトン体輸送系の発現の加齢変動と性差を明らかにすることを目的とした。GLUT1 KO mouse のヘテロ体 (GLUT1+/-) は野生体 (GLUT1+/+) と相違ない形態、成長と生殖能力を有したが、ホモ体 (GLUT1-/-) は胎生致死であった。以下、GLUT1+/- と GLUT1+/+ を比較解析した。脳の GLUT1 mRNA は出生日 (P0) に GLUT1+/+ の雄は雌の約半分であった。一方、GLUT1+/- の mRNA は雌雄同じで、GLUT1+/+ の雄と同程度であった。生後 14 日目 (P14) の GLUT1 mRNA は、GLUT1+/+ と GLUT1+/- でいずれも雌雄差がなかった。しかし、GLUT1+/- は GLUT1+/+ の約半分であった。Adult の GLUT1 mRNA は、GLUT1+/+ と GLUT1+/- で差がなかった。MCT1 mRNA は P0 で GLUT1+/+、GLUT1+/- いずれも雌雄差がなく、GLUT1+/- は GLUT1+/+ の 2 倍高い発現であった。さらに、P14 では GLUT1+/- と GLUT1+/+ で差がなかった。一方、adult では GLUT1+/- が GLUT1+/+ の約半分であった。MCT2 mRNA は P0 で雌雄差がなく、GLUT1+/- は GLUT1+/+ の 2 倍であった。一方、Adult では、GLUT1+/- と GLUT1+/+ で差がなかった。以上、血液脳関門のエネルギー源供給輸送系は加齢、性の影響を受けるだけでなく GLUT1 と MCT1 の mRNA 発現は連動していることが示された(1)。GLUT1 障害時における KD 療法の有用性を示唆するものである。

脳内クレアチンは筋肉に次いで濃度が高く血中の 200 倍であり、クレアチンキナーゼ (CK) を介して脳内 ATP の貯蔵と再生に重要な役割を果たしている。脳内クレアチン濃度が顕著に低下するクレアチン欠損症患者において、錐体外路系障害などを示すことが知られる。脳内クレアチンの供給と利用に

ついて明らかにすることは、脳内エネルギー代謝を理解するだけでなく、疾患病態を理解する上で重要である。そこで、脳内におけるクレアチン輸送担体 (CRT)、クレアチン合成酵素 (GAMT)、CK の局在と機能について明らかにすることを目的とした。クレアチンは血液脳関門の CRT によって血液から脳内へ供給されることが明らかになった。尾静脈から投与した 14C クレアチンの脳対血漿中濃度比は内因性クレアチン濃度比とほぼ等しかったことから、脳内クレアチンの主な供給経路は血液脳関門を介した能動輸送であることが示唆された(2)。一方、GAMT は主としてグリア細胞で高発現し、CK-Mitocondrial 型は (uCK-Mi) は神経細胞選択的に発現していた(3)。また、CK-脳型 (CK-B) は、急性のエネルギー損失に対して抵抗性を示すアストロサイトと抑制性神経細胞に高発現していた(3)。以上、脳内のエネルギー貯蔵・再生において、血液脳関門、グリア細胞、神経細胞が各々役割分担し、クレアチン・クレアチンリン酸シャトル系を維持していることが示唆された。

本研究によって、血液脳関門は、i) GLUT1 障害時にケトン体輸送担体 MCT1 の mRNA が連携的に発現制御されていること、ii) エネルギー貯蔵物質クレアチンを脳内へ供給することが示唆された。血液脳関門は脳内エネルギー代謝において重要な役割を担っていることが示唆された。

謝辞： 本研究の一部は、北海道大学大学院医学研究科教授渡辺雅彦先生との共同研究であり、謹んで感謝申し上げます。

参考文献

1. T. Terasaki, T. Kikkawa, S. Hori, S. Ohtsuki, Developmental expression of GLUT1 in the heterozygotic GLUT1 deficient mouse. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004) 2nd World Congress of the Board of Pharmaceutical Sciences of FIP, Kyoto, May 29-June 3, JAPAN, 2004.
2. S. Ohtsuki, M. Tachikawa, H. Takanaga, H. Shimizu, M. Watanabe, K. Hosoya and T. Terasaki, The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain. J. Cereb. Blood Flow Metab., 22: 1327-1335 (2002).
3. M. Tachikawa, M. Fukaya, T. Terasaki, S. Ohtsuki, M. Watanabe, Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest novel neuron-glia relationship for brain energy homeostasis. Eur. J. Neurosci., in press. (2004).

別項 1

別項 2

別項 3

別項 4

別項 5

別項 6

別項 7

別項 8

別項 9

別項 10

グリオースとグリオーマ、病理・病態

吉峰俊樹

大阪大学大学院医学系研究科 神経機能制御外科学

グリア細胞の反応性変化（グリオース）とグリア系腫瘍（グリオーマ）は脳外科医が日々身近に接する病変である。これらを細胞種別に分類すると表1のようになる。

グリオースとはとくにアストロサイトが反応性増殖をきたした状態をさすが、その他、脳室上衣細胞や（起源はともかく）ミクログリアなどのグリア細胞も反応性変化をきたす。それぞれのグリア細胞からはそれぞれ特有の腫瘍が発生するが（グリオーマ）、腫瘍細胞は由来する細胞の特徴を残しながら独特の変化をきたす。良性から悪性への変化の際も同様である。

臨床例、動物実験をとおして細胞形態、増殖能、運動能（浸潤能）、遺伝子異常の面からこのようなグリア細胞の病理、病態を考える。

グリアと *in vivo* イメージング

須原哲也

独立行政法人放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究開発推進室

ポジトロン断層撮像法（positron emission tomography; PET）は非侵襲的な診断法として、標識リガンドを用いた神経伝達物質・受容体の画像化及び定量解析に関する研究から精神神経疾患の病態や治療分野で多くの応用研究が行われてきている。このようなPET技術を用いて生体内のグリア細胞を評価する指標として近年末梢性ベンゾジアゼピン受容体が

注目されてきている。末梢性ベンゾジアゼピンは中枢神経ではミクログリアに多く発現していると報告されており、特に活性型ミクログリアでその結合部位が増加することが知られている。ミクログリアはアルツハイマー病や多発性硬化症において神経細胞の損傷もしくは変性に伴って活性型が増加することが報告されていることから、これら疾患の早期診断に末梢性ベンゾジアゼピン受容体のイメージングが期待されている。これまでに末梢性ベンゾジアゼピン受容体の標識には[11C]PK11195というリガンドが用いられていましたが、生体では標識リガンドの脳移行が悪く低い信号しか得られなかった。それにもかかわらず近年[11C]PK11195を用いてアルツハイマー病や多発性硬化症における結合の増加が報告されてきている。われわれは[11C]PK1195よりも脳移行性の数倍優れたリガンド[11C]DAA1106を開発し、サルを用いて脳内での特異結合を評価し、次いで人間での結合動態を評価した。動物において脳に障害を作って評価した結果[11C]DAA1106の集積部位は活性型ミクログリアの集積部位によく相関した。また患者を対象に予備的な評価を行った結果明らかな痴呆を認めない軽度認知障害においても、末梢性ベンゾジアゼピン受容体結合能の増大がみられた。

ミクログリアは脳疾患に関連して多く議論されてきているが、一方で藤田保健衛生大学の澤田らはミクログリアが脳内に特異的に移行することを報告しており、この特性を使うことによって末梢から脳内に物質を輸送できる可能性がある。我々はミクログリアの膜性分の脳内移行性を検討し、膜性分が脳移行性を担っていることを確認した。このような膜性分を用いることにより、末梢から脳内へ標識した核酸を輸送することが可能になれば、生体での脳内遺伝子発現イメージングも可能になるものと期待される。

吉峰俊樹 表1. グリア細胞の反応性変化と主なグリア系腫瘍

reactive glial cell
reactive astrocytes (astrocytic reaction, gliosis)
reactive oligodendrocyte ?
reactive ependymal cell (ependymal cell reaction)
(reactive microglia, microglial reaction)
glial tumors (gliomas)
astrocytic tumors:
pilocytic astrocytoma (毛状性星状細胞腫、WHO grade I、良性)
diffuse astrocytoma (びまん性星状細胞腫、WHO grade II、比較的良性)
anaplastic astrocytoma (退形成星状細胞腫、WHO grade III、やや悪性)
glioblastoma (神経膠芽腫、膠芽腫、WHO grade IV、きわめて悪性)
oligodendroglial tumors:
oligodendroglioma (乏突起細胞腫、WHO grade II、かなり良性)
anaplastic oligodendroglioma (退形成乏突起細胞腫、WHO grade III、やや悪性)
mixed gliomas:
oligoastrocytoma (乏突起星状細胞腫、WHO grade II、やや良性)
anaplastic oligoastrocytoma (退形成乏突起星状細胞腫、WHO grade III、やや悪性)
ependymal cell tumors:
ependymoma (脳室上衣腫、WHO grade II、比較的良性)
anaplastic ependymoma (退形成脳室上衣腫、WHO grade III、やや悪性)

幹細胞移植によるパーキンソン病治療の展望

高橋 淳

京都大学大学院医学研究科 脳神経外科

幹細胞移植による神経難病治療の対象疾患のひとつとしてパーキンソン病がある。パーキンソン病では黒質線条体路のドパミン神経が脱落するので、幹細胞から分化誘導したドパミン神経を線条体に移植してドパミンの減少を補おうという戦略である。移植細胞の候補は神経幹細胞、ES細胞、骨髄の間葉系幹細胞が挙げられているが、ヒト胎児由来神経幹細胞およびカニクイザルES細胞について我々の知見を述べる。

9週のヒト胎児脳を前脳、間脳、中脳、後脳に分け、それぞれから無血清培地によるsphere培養法にて神経幹細胞（あるいは前駆細胞）を得た。これらの細胞の増殖速度、分化傾向を比較検討したところ、由来する部位によって違いがあることが分かった。増殖スピードは齧歯類の神経幹細胞と比べて格段に遅く、かつ後方由来の細胞の方が遅い傾向にあった。Sphere状態での培養期間が長くなると、sphereから誘導されるグリア/神経比は増加する傾向にあった。また、ドパミン神経は間脳、中脳由来の神経幹細胞からしか誘導されず、その分化効率はsphere培養期間が長くなると低下した。つまり、ヒト胎児由来神経幹細胞からドパミン神経の誘導は可能ではあるが、増殖速度や分化効率の点で臨床応用には問題があると思われた。

一方、カニクイザルES細胞からは、骨髄由来の細胞上で共培養する方法（SDIA法）でドパミン神経を含む神経系細胞が高率に分化誘導された。培養時にFGF20を加えることによって、ドパミン神経の誘導効率はさらに上昇した。MPTP静脈内投与により作成したカニクイザルのパーキンソン病モデルの線条体に分化誘導後のES細胞を移植し3か月間の行動記録をおこなったところ、移植群において有意な行動改善が認められ、これらのサルにおいてはFluorodopaの取り込み上昇、ドパミン神経の生着が観察された。今回のサルの実験では腫瘍化は見られなかったが、マウスの実験ではES細胞移植により腫瘍形成がみられている。ES細胞の臨床応用には、この腫瘍化を抑えることが必須である。

細胞移植は神経回路網形成の期待できる治療法であるが、臨床応用に結びつけるには霊長類細胞・モデルを用いての効果と安全性の確認が必要であろう。

ワークショップ第二部

「精神疾患にグリアは関与するか？」 双極性障害および統合失調症の病態におけるグリアの関与

加藤忠史、岩本和也

理化学研究所 脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム

双極性障害では、リチウムの薬理作用や末梢血液での研究から、細胞内カルシウムシグナリングの異常が推定されている。一方、双極性障害の脳画像研究では、MRIにおける皮質下白質高信号(WMHI)、リン磁気共鳴スペクトロスコピーによる細胞内pH低下、近赤外スペクトロスコピーによる認知課題・生理学課題に対する脳血管反応性低下が報告されている。このうち、WMHIと脳血管反応性低下は、うつ病でも見られる。これらの脳画像所見は相互に関連しており、気分障害において、脳血流制御に何らかの異常がある可能性を示唆する。

最近、我々は双極性障害11名、うつ病11名、統合失調症13名、健常者15名の計50名の死後脳において、DNAマイクロアレイにより遺伝子発現解析を行った(Iwamotoら、Mol Psychiatry 2004)。その結果、LIM(PKCとカルシウムチャネルをつなぐアダプター分子)、CACNA1A(カルシウムチャネル)、HTR2C(セロトニン2C受容体)など、細胞内カルシウムシグナリングに影響を与えるいくつかの遺伝子群の変化、グルタミン酸受容体の低下(GRIK1、GRM1)、シャペロン遺伝子(HSPF1、HSP27)の増加、およびAQP4(アクアポリン4)の増加などを見出した。このうち、うつ病でも発現が変化していたのは、LIMとAQP4のみであった。

アクアポリン4は、水チャンネル分子であり、脳では主としてアストロサイトが脳血管に接する部分、すなわちend feetに局在している。脳浮腫においてAQP4が増加すること、およびAQP4ノックアウトマウスにおいて脳浮腫が起りにくいことから、脳浮腫における役割を持つと考えられている。AQP4上昇が、WMHIと同様に双極性障害とうつ病で共通に見られたことから、AQP4はWMHIの病態に関与している可能性が考えられる。最近、アストロサイトのカルシウムシグナリングが脳内微小血管の制御に関与することも明らかにされており、双極性障害ではアストロサイトの機能障害がこれら一連の変化を来している可能性がある。

一方、統合失調症におけるDNAマイクロアレイでは、オリゴデンドロサイト関連遺伝子がまとめて低下していることを見出した(Iwamotoら、未発表データ)。これは、Hakakら(PNAS 2001)、Tkachevら(Lancet 2003)の所見とよく一致していた。低下していた遺伝子のうち、オリゴデンドロサイトの分化に重要な役割を持つ転写因子であるSox10が、統合失調症との連鎖が指摘されている22q13に存在することから、予備的な遺伝子関連解析を行ったところ、関連は見られなかった。そこで、統合失調症患者の死後脳において、Sox10遺伝子のCpGアイランドのDNAメチル化を調べたところ、Sox10のmRNA減少とよく相関していた(Iwamotoら、未発表データ)。この結果は、統合失調症におけるエピジェネティックな要因によるオリゴデンドロサイトの機能障害、あるいは神経発達における分化プロセスの何らかの異常を反映する可能性が考えられた。

別項 1

別項 2

別項 3

別項 4

別項 5

別項 6

別項 7

別項 8

別項 9

別項 10

ゲノム医学による統合失調症の 病態生理解明 神経発達障害・神経変性仮説を視野に 入れて

尾崎紀夫

名古屋大学大学院 医学系研究科・細胞情報医学専攻・脳神経病態制御学講座・精神医学分野

統合失調症の病態生理を類推に足る以下のような研究が近年進展している。まず、MRIを主とした神経画像研究によって統合失調症発症時から構造異常が存在し、発症後経時的にこの構造異常が進行することが立証された。さらに、神経病理学的研究によって、グリオシスは来さないが、神経細胞サイズの縮小や神経細胞およびグリア細胞による中枢神経構造構築の問題が明らかにされている。加えて、周産期異常等が統合失調症の危険因子であることと、発症後に再発を反復することが病勢を進行させることも明確になっている。一方、遺伝学的データから遺伝的因子と環境的因子の双方が発症に関与していることも確かである。これらの知見が導き出す統合失調症の病態生理解説は、遺伝的素因と環境因子が相まって神経発達障害を引き起こし、発症脆弱性を作り出すとともに、発症後は再発が引き金となって興奮毒性が生じ、神経変性過程が進行することによって、病勢が進行するとする考えである。

この様な神経発達障害・神経変性仮説と統合失調症のゲノム研究、特に全ゲノムアプローチを統合した成果によれば、いくつかの候補遺伝子が統合失調症の発症脆弱性遺伝子として可能性が高いと考えられている。その中から、AKT1, Dysbindin, Neuregulin 1 遺伝子と統合失調症との関連研究を取り上げ、我々の成果を報告する。また、5-HTおよびGABA系は向精神薬の薬理学的特性に基づき従来から着目されてきたが、近年、5-HTおよびGABA系が神経細胞の増殖、移動、分化、シナプス形成、細胞死に関わっていることが明らかにされている事実に基づき、5-HTとGABA系遺伝子を候補遺伝子とした統合失調症のゲノム研究を我々は行ってきた。その結果、5-HT5A遺伝子多型と統合失調症との関連が明らかになり、本多型が細胞分化に影響を与える可能性に言及する予定である。

カルシニューリンと統合失調症

宮川 剛

京都大学医学研究科

演者は、これまで、各種遺伝子改変マウスに対して、幅広い領域をカバーした行動テストバッテリーを行うことにより、各種遺伝子の新規機能を見出してきた。最近、マサチューセッツ工科大学の利根川進博士らとの共同研究によって、この行動テストバッテリー戦略を用いることにより、カルシニューリン(CN)の 前脳特異的ノックアウトマウスが顕著な作業記憶の障害、注意の障害、社会的行動の障害などを含む統合失調症様の行動異常を示すことを見だし(Zeng et al., 2001; Miyakawa et al., 2003)、さらに、統合失調症患者

のゲノムDNAサンプルを用いた相関解析によりCNの遺伝子が統合失調症と強く関連していることも報告した(Gerber et al., 2003)。これらの知見に基づき、演者らはCNが関与するシグナル伝達機構の異常が統合失調症の発症メカニズムに決定的な役割を果たしているであろうことを初めて提唱した。CNはドーパミン受容体やNMDA受容体の下流に位置しており、統合失調症のCN仮説は、ドーパミン仮説やNMDA受容体仮説と整合性を持つ。CNミュータントマウスでは、海馬錐体細胞の樹状突起の長さが短く、数も少ないなど、統合失調症の神経発達障害仮説ともよく一致している。さらに、統合失調症患者の免疫系の異常、心臓疾患による高い突然死率、糖尿病の高い罹患率、リウマチの低い罹患率など従来の仮説では説明がつかなかった現象までうまく説明することもできる。シグナル伝達分子であるカルシニューリンについては、既に多くの知見が蓄積されている。これらの知見と統合失調症をシグナル伝達機構の異常ととらえる作業仮説にもとづき、遺伝子改変マウスと行動テストバッテリーを利用することによって、今後どのようにして統合失調症の発症メカニズムを解明していくかについての演者の研究戦略も紹介する。

参考文献

1. Zeng, H., Chattarji, S., Barbarosie, M., Rondi-Reig, L., Philpot, B.D., Miyakawa, T., Bear, M.F. Tonegawa, S., Forebrain-specific calcineurin knockout selectively impairs bidirectional synaptic plasticity and working/episodic-like memory, *Cell* 107 (2001) 617-629.
2. Miyakawa, T., Leiter, L., Seeger, T., Gerber, D.J., Gainetdinov, R.R., Sotnikova, T.D., Zeng, H., Caron, M.G., Tonegawa, S., Conditional Calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(2003) 8987-92.
3. Gerber, D. J., Hall, D., Miyakawa, T., Demars, S., Gogos, J. A., Karayiorgou, M. Tonegawa, S., Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, PPP2CC, encoding the calcineurin gamma subunit *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(2003) 8993-8.
4. Adler E.M., A signal deficit in schizophrenia? *Science* 301(2003) 737 (in Editors'Choice: Highlights of the recent literature)
5. Manji, H.K., Gottesman, I.I., Gould, T.D., Signal transduction and genes-to-behaviors pathways in psychiatric diseases, *Science's STKE* 207(2003) pe49

脳神経発達障害仮説に基づく統合失調症 モデル動物の作製とその評価

那波 宏之、水野 誠

新潟大学 脳研究所 分子神経生物学分野

脳神経細胞の一生を左右する蛋白因子として、神経細胞やグリア細胞の増殖、分化、成熟をつかさどる一連の分子群、神経栄養因子が挙げられる。実際に、これら因子の機能異常がなんらかの脳疾患の発症や病態維持に関与することは容易

に想像されるが、その実態はいまだなぞに包まれている。「こころ」の病である統合失調症（精神分裂病）の組織病理学的研究によると、患者にはシナプスの減少、ニューロンの層構造の乱れ、ミエリン蛋白の減少、脳室の拡大などの変化が観察されている。我々の研究でも統合失調症の患者さんの血液、脳内では、特異的なシナプス分子の発現異常と神経栄養因子やサイトカインの機能障害があることが判明している。今回、サイトカインや神経栄養因子をもちいて統合失調症や自閉症様の慢性疾患モデルに該当するかもしれない動物を樹立できたので、その考察を通して精神疾患とサイトカインやグリア細胞の関係について紹介し議論を深めたい。また今回、この新規モデルを脳神経発達障害仮説に基づく他の統合失調症の動物モデルとも比較検討した。

ストレス性に発現制御され、脳内部では神経伝達に影響をあたえているサイトカイン・神経栄養因子は、精神疾患の脳内でどのように挙動しているのだろうか。これまでの統合失調症患者の剖検脳の解析によると、ドパミン神経の発達の必須因子である上皮成長因子EGFや脳由来神経栄養因子BDNFとその受容体の発現量に異常があることを見出している。また、抗炎症作用を有するインターロイキン1アンタゴニストのレベルも患者前頭葉で有意な低下を示した。これらの事実に基づき、実際にこれらサイトカインが異常な精神活動を慢性的に誘発できるかを、幼弱なネズミを用いて実験した。統合失調症の脳発達障害仮説に基づき、内的に脳発達を調節しているこれらサイトカイン・神経栄養因子のシグナルを、大量にその因子を外から加えることで妨害してみた。生後すぐのネズミに、上記BDNFやEGF、さらに、TGF、FGF、炎症性サイトカイン（グリアの増殖分化因子LIFなど）の大量皮下投与を繰り返した。その後の脳の機能発達を、基本運動量、音驚愕反応、学習能、社会性行動を指標に評価してみた。EGF、LIF、IL-1を生後直後に投与したラットのみ、プレパルスインヒビション、社会性行動テストやラテントインヒビションテスト、ワーキングメモリーテストにおいて異常を示した。しかし、組織病理学的にこれらの行動異常動物は、サイトカイン投与時のグリオーシスを示し、成長後には脳重の低下を呈した。

これら新規モデルに加えて、従来の統合失調症動物モデルも作製して、比較してみた。今回作製したのは新生仔の海馬障害モデル、新生仔フェンサイクリジン（PCP）投与における知覚遮断モデル、polyIC母体投与によるウイルス感染モデルである。これらのモデルでは、いずれも成長後にプレパルスインヒビション、社会性行動テストやラテントインヒビションテストにおいて異常性を呈した。また、いずれのモデルでも薬物投与時に脳内サイトカインが誘導され、皮質－辺縁系にアストロサイトの増殖、もしくはその異所発現をともなっていた。これらの観点から、認知行動発達におけるサイトカインの重要性、およびグリア機能障害の関与について議論を深め、統合失調症の発症原因について考えてみたい。

参考文献)

Watanabe Y, et al. Neurosci. Res. 2004 48; 345-353.
Mizuno M, et al., Ann Acad NY Sci 2004 in press.
Futamura T, et al. Mol Psychiatry. 2003;8(1):19-29.
Toyooka K, T et al. Neurosci Res. 2003 Jul;46(3):299-

307.

Toyooka K, et al J Neurochem. 2002 Nov;83(4):797-806.
Futamura T, et al. Mol Psychiatry. 2002;7(7):673-682.
Toyooka K, et al. Psychiatry Res. 2002 Jul 31;110(3):249-257.
Nawa H, et al. Mol Psychiatry. 2000 Nov;5(6):594-603.
Takahashi M, et al. Mol Psychiatry. 2000 May;5(3):293-300.