

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： マウスを活用した精神疾患の中間表現型の解明
2. 研究代表者： 宮川 剛（藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 教授）
3. 研究概要

本研究は、網羅的行動テストバッテリーによって同定された精神疾患様の行動異常を示す遺伝子改変マウスを共通のプラットフォームとして、これらの脳を様々な手法により多面的に解析し、精神疾患の中間表現型を解明することを目的としている。

これまでの研究により、**alpha** カルシウム/カルモジュリン依存性リン酸化酵素 II (α CaMKII) ヘテロノックアウト (HKO) マウスが、精神疾患様の異常な行動を示すこと、分子生物学的、電気生理学的、組織学的な解析により、海馬歯状回が未成熟な状態になっていること(未成熟歯状回: **immature Dentate Gyrus, iDG**)が見出された。網羅的行動テストバッテリー等によって同定した過活動や作業記憶障害などの精神疾患様の行動異常を示す 15 系統のマウスについて iDG 様の中間表現型を有するか否かを検討し、**Schnurri-2 KO** マウスや **SNAP-25** ノックインマウスなど 7-8 系統で iDG 様の表現型が見出されている。また、抗うつ薬の慢性的投与や電気痙攣ショックを与えたマウスにおいて iDG に酷似した表現型が誘導されることがわかり、これを歯状回の神経細胞の「脱成熟」現象と名付けた。さらに、iDG をプロテオミクス解析や組織学的手法等を用いて詳細に調べ、**GABA** ニューロン数の低下やアストロサイトの活性化など、iDG と共起して生ずる別の中間表現型も多数同定することにも成功しており、iDG をサブグループに分類する試みを進めている。iDG を生じさせるメカニズムについては、生化学的・薬理的な解析を行った結果、**cAMP** と **BDNF** のシグナリング経路の異常が共通した原因になっていることを示唆する結果を得ている。

上記の知見をもとに、iDG を正常化させるために、別遺伝子改変マウスを掛け合わせたり、各種薬剤の投与を行うなどしているが、このうちのいくつかで iDG が一部正常化することを示すデータも得られつつある。ヒト精神疾患患者の死後脳から得られた遺伝子・タンパク発現データとの比較から、iDG はマウスに特異的なものではなく精神疾患様の行動異常に伴う一般的な現象である可能性が高いことが示唆されている。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

概ね順調に進捗している。

宮川チームは網羅的行動解析を初年度からスタートさせ、行動異常を精神疾患の動物における表現型とみなし、特徴的な行動異常を示す遺伝子改変マウスについて、脳の生化学的、生理学的、形態学的特徴を抽出する研究を進めている。この中で、本モデルマウスの中で未成熟歯状回 (iDG) を見出し、これを手掛かりとして検討することが有用であることが明らかになったことから、これらモデルマウスの歯状回を中心に研究を進めている。時間とスペースを必要とする研究であるが順調に着実に進められており評価される。その一方で、当初の計画にある iDG 以外の研究項目の進捗状況が、あまり十分な進展を見せていないという評価もある。

iDG の発見は精神疾患モデルマウスの中間表現型として極めて重要なものであり、大変興味深いものである。iDG の論文化により、海外からの反響も大きく、協同研究の申し込みも増しており、本研究のレベルの高さを表していると思われる。

その一方で、iDG は興味ある現象ではあるが、まだそれが疾患の原因となるものか、結果を表すものか、あるいは副産物なのか明らかでない。今後の研究成果を待って、評価すべきとする意見もあった。

4-2. 今後の研究に向けて

iDG がヒトの精神疾患の病態、病因とどのように関係するかというポイントをできるだけ早期に明らかにする必要があると考えられる。また iDG の正常化の取り組み、iDG のメカニズムの解明に重点的に力をそそいでほしい。また、iDG を治療の指標に見据えて、iDG に関連したBDNF発現の増加などの中間表現型の解析も促進されることが望ましい。

4-3. 総合的評価

解析が困難な精神疾患を対象に、シナジー効果が期待できる組織体制で、遺伝子改変マウスを切り口に、有効な中間表現型の抽出とそれを用いた治療への展開が意欲的かつ着実に進められている。見出した iDG の更なる解明が期待される。同時に、豊富なリソースから、iDG とは異なる中間表現型の探索も望まれるとする評価がある一方で、次のようないくつかの疑問点が指摘された。

以下にこれらを列記する。

- 1) 各種遺伝子改変は現状のヒトでは起こっていない状態を作っているので、発見した中間表現型がいか
- にヒトに当てはまるかが本研究の本質的課題である。
- 2) 異常行動と遺伝子改変、薬剤と iDG の(中間表現型候補)の三者の関係を結びつけることが、このアプローチにより可能であろうか。分子レベルでの関連は明確ではなくても診断に結びつけることができればよいのであろうが、ヒトへの応用の具体的方策が明確ではない。
- 3) 中間表現型というものがどのようなものか、また未成熟歯状回変化はどのように定義づけられるか、そしてそれぞれの変化が精神疾患そのものとどのように関係するかを明らかにすることが必要と考える。
- 4) iDG という変わった現象があることは分かったが、異常行動を示す動物の中で、iDG を示す場合があり、またそうでない場合もあるということの意味づけはできるのか。