



東北大学



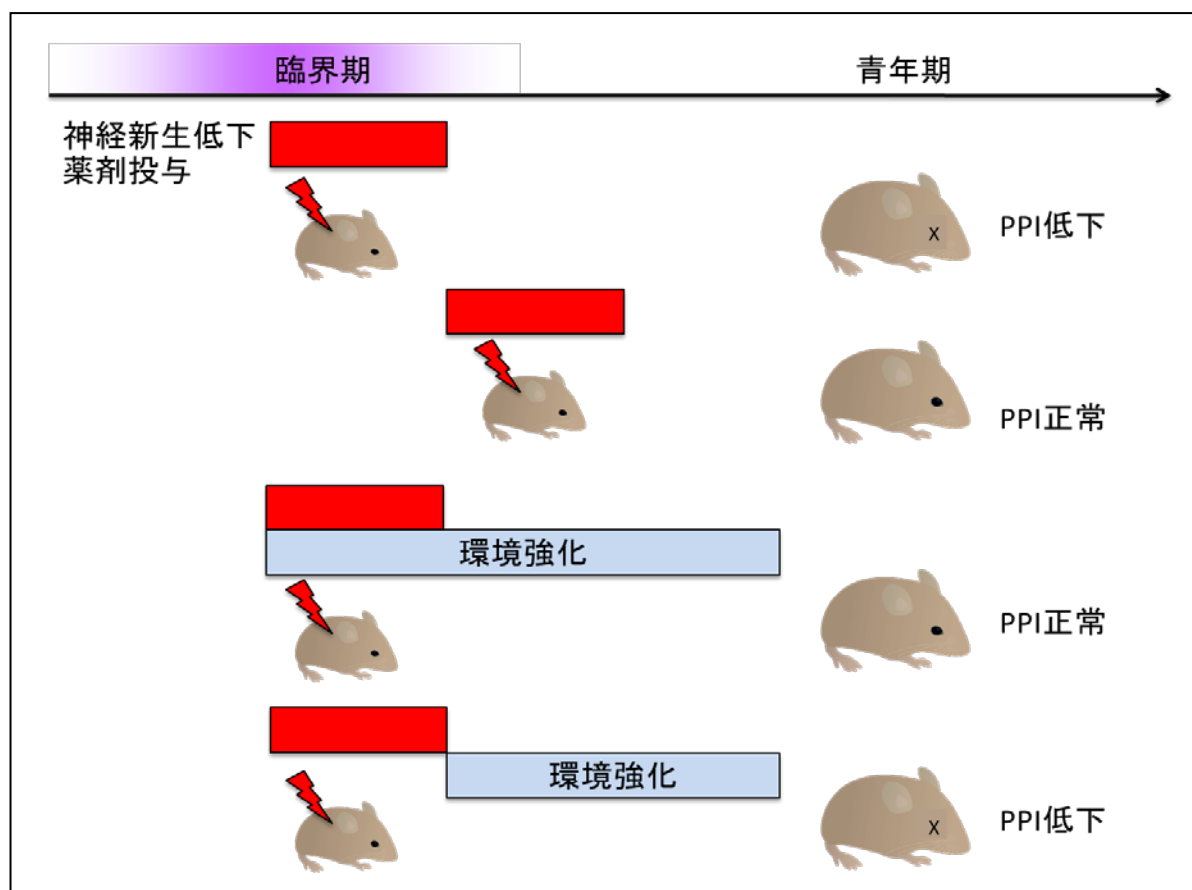
2013年 4月 12日
東北大学大学院医学系研究科

精神疾患発症脆弱性の臨界期を示唆

早期の環境的介入が精神疾患の発症を予防する可能性

【概要】

東北大学大学院医学系研究科の大隅典子教授と郭楠楠（かく なんなん）研究員（現所属：マサチューセッツ総合病院）らは、神経新生を低下させる薬剤（メチルアゾキシメタノール酢酸、methylazoxymethanol acetate, MAM）で処理することにより統合失調症等に特徴的な感覚運動ゲート機構低下のモデルマウスを作製し、**発達期のある限られた期間における発達異常が統合失調症様の症状を引き起こすことを証明しました。**この結果は、統合失調症の「発達障害仮説」すなわち、幼少期までのなんらかの神経発達の障害により、青年期になって疾患が発症することと対応していると考えられました。さらに、このモデルマウスにおいて、**臨界期に飼育環境を改良（環境強化）することにより、統合失調症様の症状が改善されることも明らかにしました。**本研究成果は、米国神経科学学会誌 Journal of Neuroscience に掲載されました。



【研究内容】

精神疾患は、5大疾患（精神疾患、糖尿病、がん、脳卒中、心臓病）の中でもっとも患者数が多い。統合失調症等の精神疾患では共通して、感覚のフィルター機構に障害があることが知られ、これは、音驚愕プレパルス抑制（PPI）試験^{注1}によりモデル化できる。一方、マウスにおいて、海馬における神経細胞の産生（神経新生）が、記憶や学習、多動や不安等に影響を与えることや、ストレスならびに低栄養等の環境要因によって神経新生が低下することが知られている。そこで本研究では、神経新生を低下させる薬剤（MAM）を投与することにより PPI 低下を示す統合失調症モデルマウスを用いて、発症の発達時期特異性や環境からの影響について解析した。

発達途中の若いマウスにおいて、神経新生を低下させる薬剤 MAM（1 mg/kg）を生後の異なる時期（3週齢あるいは4週齢、5週齢、6週齢）から2週間だけ投与し、性的成熟に達した10週齢で PPI 試験を行った。その結果、3週齢ないし4週齢から MAM 投与したマウスにおいて PPI の異常が認められたが、5週齢ないし6週齢から MAM を投与したマウスでは、PPI は影響を受けなかった。また、4週齢から2週間 MAM を投与したマウスにおいては、18週齢においても PPI の低下が認められた（図1）。これらの結果より、MAM の PPI に対する効果は時期特異的な感受性があり、この PPI の異常は持続的であることが示唆された。

MAM 投与により PPI の異常が認められたマウスでは、PPI に関わることが知られる海馬歯状回^{注2}という脳の部位において抑制性神経細胞^{注3}の数が減少していることが観察された（図2A-C）。そこで、抑制性神経細胞の減少によって抑制性の神経回路の神経伝達低下が、PPI の異常を引き起こしているかどうか検討するために、4週齢から2週間 MAM 投与して PPI の異常を引き起こしたマウスで、PPI 測定の20分前に、両側の海馬歯状回に抑制性神経を活性化させる薬剤（ムシモル^{注4}）を投与した。その結果、MAM 投与による PPI の異常が、10 ng ムシモルの投与により改善した（図2E）。しかし、より多量のムシモル投与（100 ng）では、PPI の改善は認められなかった。これらの結果より、MAM 投与によって海馬歯状回での抑制性神経細胞の数が減少し、抑制性の神経回路の機能が低下したことにより PPI の異常が引き起こされることが示唆された。

さらに、MAM 投与で引き起こされる PPI 異常について、環境的な介入効果を検討した。4週齢から2週間 MAM を投与されたマウスを、異なる発達時期（4週齢ないし6週齢）から10週齢まで、回転車や遊具等を与えて変化に富んだ環境（強化環境）において飼育した。その結果、4週齢から環境強化下で飼育されたマウスは、MAM 投与による PPI の異常が改善された（図3A, B）。一方、6週齢から環境強化下で飼育されたマウスでは、MAM 投与による PPI の異常は改善されなかった（図3E, F）。これらの結果より、限られた時期の環境介入が統合失調症様の異常行動の発症の予防に効果があることが示唆された。

本研究成果により、マウスにおいて MAM 投与によって誘導される統合失調症様症状の発症には発達時期特異性（臨界期）があり、このメカニズムには抑制性の神経細胞が関与することを見出した。また、飼育環境を改良（環境強化）することにより、統合失調症様の症状が改善されることを明らかにした。このことから、幼若期でも脳は発達過程にあり、この時期の神経回路発達の不全が成人期になってからの精神疾患発症脆弱性に関わることが示唆される。なかでも、神経新生はストレスや低栄養等の環境要因に強く影響される。したがって、幼若期に脳の発達の障害が生じた場合には、なるべく早期に介入する必要があることが示唆された。

【用語説明】

- 注1. 事前にある大きさの音を聞かせておくと、次により大きな音を聞かせた時の驚愕反応が減少する。この減少をプレパルス抑制と呼ぶ。統合失調症の患者ではPPIに異常が観察されることが多い。
- 注2. 短期記憶を司る脳の一部
- 注3. 他の神経細胞の働きを抑える神経細胞。GABA やグリシンといった伝達物質を放出する。
- 注4. GABA 受容体を活性化させる

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科・発生発達神経科学分野
教授 大隅典子（おおすみ のりこ）
電話番号：022-717-8203
Eメール：osumi@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
講師 稲田 仁（いなだ ひとし）
電話番号：022-717-7891
ファックス：022-717-8187
Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp

図 1. MAM 投与により誘導される PPI 低下の臨界期

神経新生阻害剤である MAM (1mg/kg) を発達期の様々な時期、すなわち 3~5 週齢(B)、4~6 週齢(C)、5~7 週齢(D)、または 6~8 週齢(E)に投与し、10 週齢でプレパルス抑制 (PPI) 試験を行った。また、6~8 週齢(F)または 4~6 週齢(G)に投与し、12 週齢または 18 週齢で PPI 試験を行った。その結果、3~6 週齢の間の限られた時期における MAM 投与により、10 週齢または 18 週齢における PPI の異常を引き起こすことが明らかにされた。

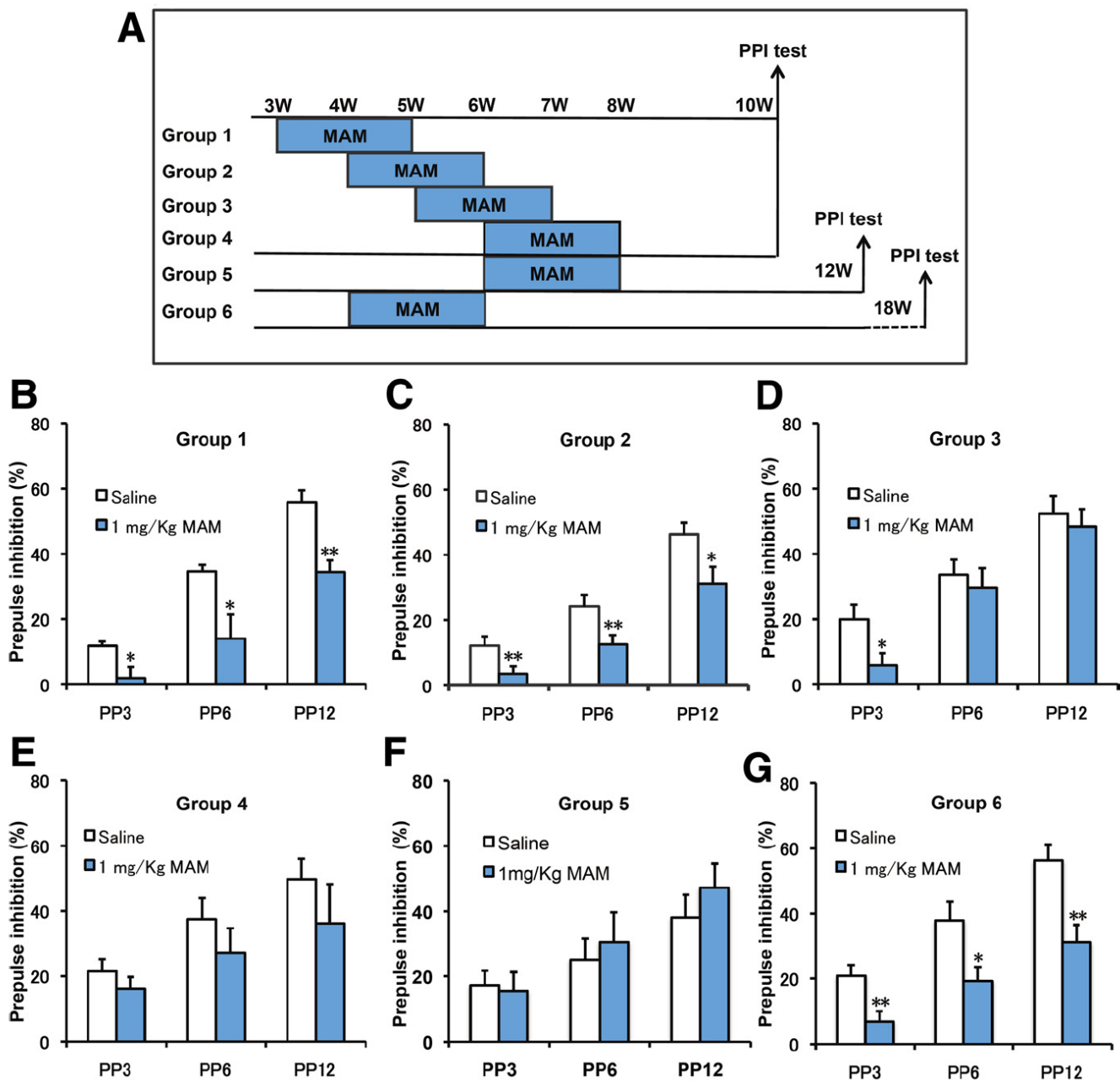


図2. MAM 投与による海馬歯状回における抑制性神経細胞の減少と GABA 受容体アゴニストの投与による PPI 低下の改善効果

MAM を 4 週齢から 2 週間に投与したマウスでは海馬歯状回における抑制性神経細胞(B)およびパルアルブミン陽性抑制性神経細胞(C)の減少が認められた。また、MAM を 4 週齢から 2 週間に投与したマウスに 10 週齢で PPI を測定する前に GABA 受容体のアゴニストであるムシモル (musimol) を海馬歯状回に局所投与した。その結果、10 pg 投与により MAM による PPI 低下を改善することが明らかにされた(E)。

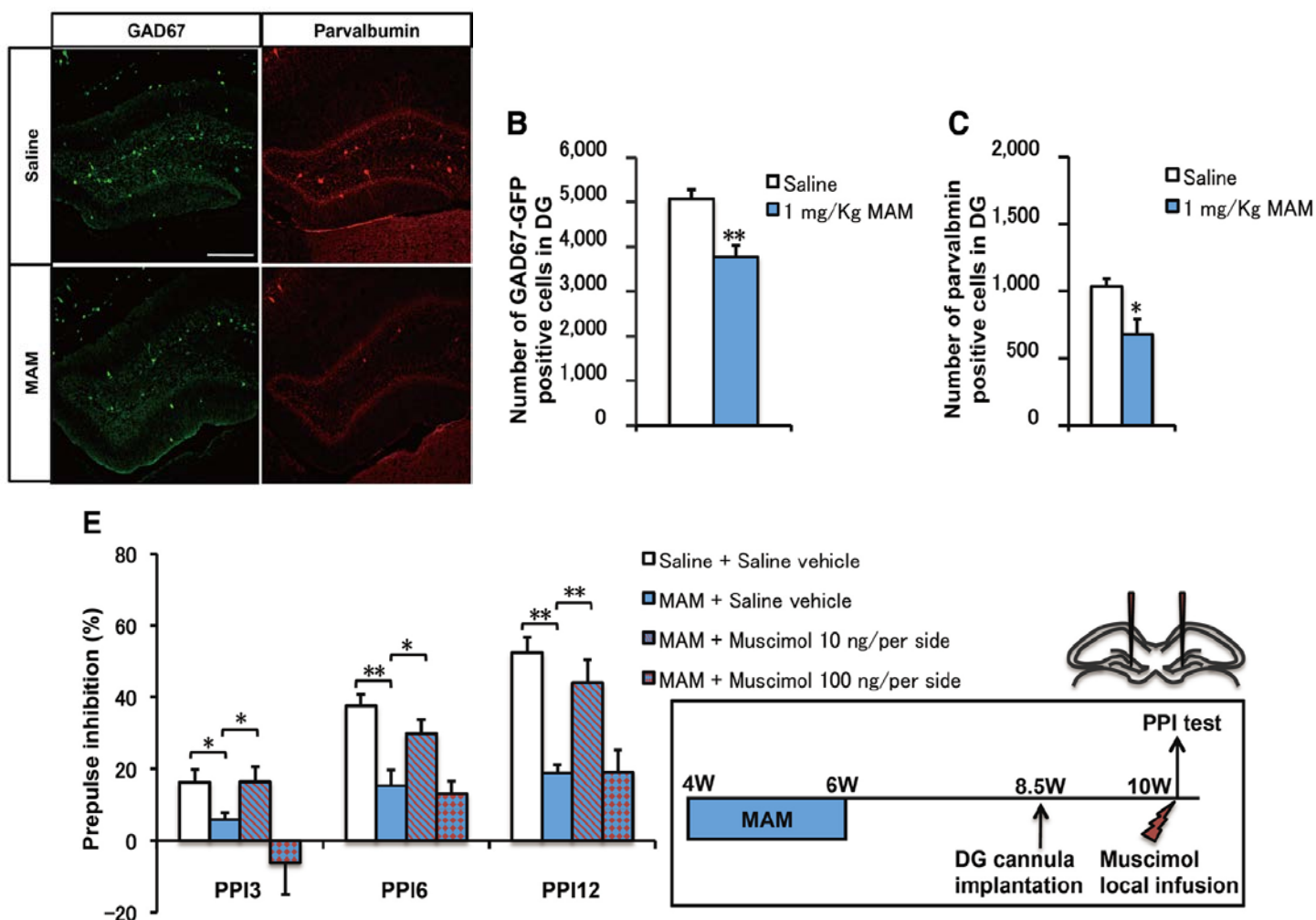


図 3. MAM 投与による PPI 低下に対する環境強化の時期依存的効果

MAM を 4 週齢から 2 週間に投与し、4 週齢(A)あるいは 6 週齢(E)から 10 週齢まで、環境強化下で飼育した。その結果、4 週齢からの環境介入では、MAM による PPI 低下を改善することが明らかにされた(B)。一方、MAM 投与期間後の 6 週齢からの環境介入では、MAM による PPI 低下を改善することが出来なかった(F)。

