

## 生物系

統合失調症マウスの脳に  
未成熟な部分があることを発見

藤田保健衛生大学総合医科学研究所教授 宮川 剛

## 【研究の背景】

統合失調症や双極性気分障害は、人種や地域などにほとんど関係なく、総人口の約1%がかかり、十分な治療法が確立されていない深刻な精神疾患です。

現状では「精神症状」や「異常行動」などの症状の組み合わせで診断していますが、意外なことに脳の中のどこでどのような異常が起きているのかよくわかっておらず、客観的に検査・診断する方法がありません。

## 【研究の成果】

私たちは、統合失調症モデルマウスの行動異常と脳の構造異常に焦点を絞り研究を進めました。

まず、行動異常を網羅的に調べる「網羅的行動テストバッテリー」を行った結果、カルシウムカルモジュリン依存性たんぱく質リン酸化酵素Ⅱα (CaMKⅡα) のヘテロ欠損マウスが統合失調症に似た行動のパターンを示すことを突き止めました。

さらに、この統合失調症モデルマウスの脳で記憶をつかさどる「海馬」の「歯状回」と呼ばれる部分が、未成熟な状態である構造異常を発見しました(図1)。

また、亡くなられた多くの統合失調症患者の海馬では、この未成熟な歯状回と同様な状態があることを遺伝子解析で明らかにしました(図2)。

## 【今後の展望】

統合失調症、双極性気分障害の患者は慢性化する症例が多く、治療効果は十分とは言えません。効果的な治療法の研究開発が重要ですが、そのためには病態の解明と客観的な診断・分類を進める必要があります。

この研究で明らかとなったCaMKⅡα HKOマウスより得られた海馬・歯状回の構造異常と関連するいくつかの遺伝子の異常をヒトで検査することができれば、客観的に統合失調症を診断できる可能性があります。

## 交付した科研費

平成17-20年度 特定領域研究「統合失調症のカルシニューリン仮説に基づいた統合失調症発症メカニズムの解明」

また、現在、私たちの研究グループでは、CaMKⅡα HKOマウスの海馬歯状回の神経細胞を正常に成熟させるための研究を行っています。マウスでの治療法を確立すれば、これに対応するヒトの精神疾患の治療法にも結びつくと考えています。

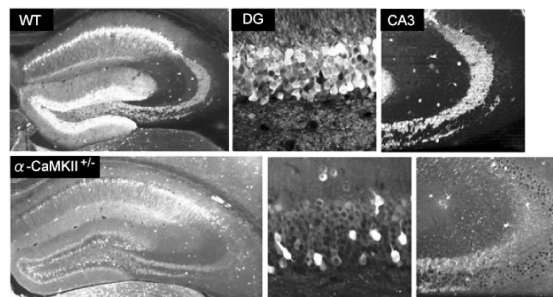


図1 CaMKⅡα HKOマウスの海馬・歯状回における成熟神経細胞の減少

CaMKⅡα HKOマウスの海馬・歯状回では、成熟神経細胞に対応する分子マーカーであるカルビンジンの発現が減少していました。

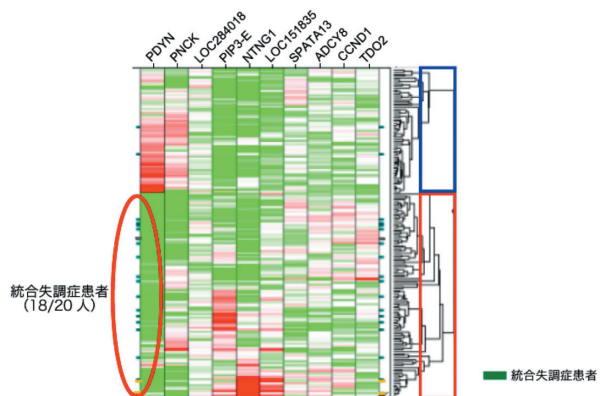


図2 ヒト死後脳データの解析

CaMKⅡα HKOマウスで得られたバイオマーカー10個を用いてヒト死後脳データを統計学的に分類したところ、全てのヒトは大雑把に分けて2つのグループに分類でき、さらにこのうちの1つのグループに20人の統合失調症患者のうち18人が含まれていました。統合失調症患者が多く含まれるグループでは、成熟神経細胞のマーカーであるカルビンジンの遺伝子が半分以上以下に減っていました。