



学位論文要旨

氏名 手塚 智 幸 

論文題目

脳内炎症を反映した新たな病態モデルとしてのクプリゾン短期
曝露マウスの解析

指導教授承認印

高橋 正身 

統合失調症は陽性症状、陰性症状及び認知機能障害など特有の症状を示し、再発や再燃を繰り返す難治性の疾患である。既存の抗精神病薬は陽性症状には一定の改善効果を示すが、陰性症状や認知機能に対する効果はまだ不十分である。そのため、統合失調症治療薬はアンメット・メディカル・ニーズが高く、既存薬とは異なる新たなメカニズムに立脚した創薬が重要と考えられる。近年の画像解析技術の進展により、統合失調症患者の脳において、脱髄のような顕著な病変は認められないが、水分子の拡散異方性の低下といった白質の軽度な構造異常が検出された。白質を構成するミエリンは神経伝導速度を上げ、脳内の情報伝達に重要な役割を果たす。また、統合失調症患者では、ミクログリアやアストロサイトの活性化亢進や炎症性サイトカインの上昇が認められることから、炎症反応が亢進していると考えられる。サイトカインは細胞の増殖、分化及び細胞死を調節する作用をもつことから、筆者らは統合失調症でみられる白質異常の成因の1つに、脳内炎症を設定した。この仮説に基づき、検証するツールとなり得る動物モデルとして、新たにクプリゾン短期曝露マウスを構築した。本研究では、クプリゾン短期曝露マウスの新たな病態モデルの可能性について検討した。

銅キレーターであるクプリゾンをマウスに長期間混餌投与すると、ミエリンが減少し、脱髄を生じる。このマウスは、脱髄性疾患である多発性硬化症のモデル動物としてこれまで研究に用いられてきた。本研究では統合失調症患者における軽度な白質障害をマウスで再現する目的で、クプリゾンを従来よりも短期間マウスに混餌投与した。また、比較対照のマウスには正常餌を1週間与えた。これらマウスの軸索やミエリンを観察、計測した結果、両群の間に違いが認められなかったことから、クプリゾン短期曝露マウスは脱髄が生じていないと考えられた。次に、免疫組織染色及び定量 PCR を用い、アストロサイトのマーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP)、ミクログリアのマーカーである ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba1) を、測定した。その結果、タンパク質、遺伝子レベルともに、クプリゾン短期曝露マウスの脳において GFAP 及び Iba1 の有意な増加が認められた。また、炎症性サイトカインである interleukin 6 (IL-6) 遺伝子の発現量を定量 PCR で測定した結果、クプリゾン短期曝露マウスの脳において有意な発現上昇が認められた。これらの結果から、クプリゾン短期曝露マウスの脳内では、炎症反応が亢進している可能性が示唆された。

以上の神経化学的な特徴を示すクプリゾン短期曝露マウスに対し、急性の精神症状の指標として、低用量の精神刺激剤を投与後 60 分間の運動量を測定し、精神刺激剤に対する感受性を測定した。その結果、対照マウスに比べ、クプリゾン短期曝露マウスにおいて運動量の有意な増加が認められた。これらの結果から、クプリゾン短期曝露マウスは精神刺激剤に対する感受性が亢進していると示唆された。次に、認知機能の指標として Y 字迷路試験及び新奇物体認識試験を実施した。その結果、Y 字迷路試験において自発交替率の有意な低下が、また、新奇物体認識試験において新奇物体に対する探索嗜好性の有意な低下が認められた。これらの結果から、クプリゾン短期曝露マウスは、認知機能が低下していると示唆された。

以上の結果から、クプリゾン短期曝露マウスは、脳において脱髄といった顕著な病変は生じな

いが、炎症反応が亢進しているという神経化学的な特徴を持つことが示唆された。少なくとも一部の統合失調症患者においても、脱髄は認められずに、炎症性グリアあるいはIL-6をはじめとする炎症性サイトカインが上昇している特徴を示す。また、クプリゾン短期曝露マウスは、低用量の精神刺激剤に対する感受性の亢進や認知機能の低下といった、ヒトで認められる一部の精神症状を反映した異常行動を示すことが示唆された。これらの結果から、クプリゾン短期曝露マウスは、炎症反応の亢進を反映した新たな病態モデルの1つとしての可能性が示唆される。炎症亢進から異常行動に至るメカニズムには更なる研究が必要であるが、本モデルを用いた解析を進めることは、精神疾患の新たな病態理解、さらには既存薬とは異なるメカニズムに根差した新たな作用機序をもつ薬剤の開発に役立つことが期待される。脳の高次機能が侵される精神疾患を対象とする場合、病態全体を忠実に反映する動物モデルの構築は難しいが、病態のある側面を捉える動物モデルの作製は可能である。病態仮説を設定し、仮説に基づく評価指標を吟味して、新たなメカニズムに立脚した薬剤の開発を進めることが重要と考える。