

氏名	有銘 預世布
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	統合失調症モデルマウスが示す行動障害に関わる神経回路の研究
論文審査委員	主査 教授 曾良 一郎 教授 谷内 一彦 教授 福土 審

## 論文内容要旨

### 【背景】

統合失調症はドーパミン仮説やグルタミン酸仮説などの神経伝達異常や神経発達障害仮説が想定されているが、未だその病態が不明である。統合失調症の症状には、幻覚・妄想・思考障害などの陽性症状、感情の平板化・会話の貧困化・社会性の喪失などの陰性症状、集中力・記憶力などの障害を伴う認知機能障害がある。現存の抗精神病薬は、陽性症状に対する効果を有するが、陰性症状や認知機能障害に対する改善効果がほとんどない。また、これまで抗精神病薬がもつ抗精神病作用もほとんど解明されていない。

### 【目的】

統合失調症のドーパミン仮説を反映するドーパミントランスポーター (DAT) ノックアウト (KO) マウスとグルタミン酸仮説を反映する NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 投与マウスが示すプレパルスインヒビション (PPI) や空間作業記憶などの行動障害を指標とし、選択的ノルエピネフリントランスポーター (NET) 阻害薬ニソキセチンの薬理作用と作用機序の検討を行うことによって、抗精神病作用と認知機能改善作用のメカニズムについて検討する。

### 【方法】

8-15 週齢の野生型マウスと DAT KO マウスに DAT KO マウスの PPI を改善する用量のニソキセチンを腹腔内投与し、神経活動マーカーの c-Fos に関して抗体染色を行ない、c-Fos 陽性細胞数を比較した。次に、ニソキセチンを脳実質内に局所投与して PPI を測定し、作用部位の同定を試みた。また、c-Fos と種々の神経細胞マーカーで二重免疫染色を行って、ニソキセチンが活性化する細胞種を同定し、さらに c-Fos、神経細胞マーカー、神経回路標識法を用いて、PPI 改善作用に関わる神経回路の同定を試みた。また、DAT KO マウスや MK-801 急性投与マウスにおいて、移所運動量や統合失調症の認知機能障害を反映すると考えられている PPI と空間作業記憶を評価する Y 字型迷路試験を行って、ニソキセチンの薬理作用を評価した。

### 【結果】

ニソキセチンは野生型および DAT KO マウスともに、内側前頭前野、眼窩前頭前野、側坐核シェル、扁桃体外側基底核、背側海馬、腹側海馬、腹側被蓋野において有意に c-Fos 陽性細胞数を増加させた。また、側坐核へのニソキセチン局所投与は野生型および DAT KO マウスともに PPI に影響を示さなかったが、内側前頭前野へのニソキセチン投与は DAT KO マウスの PPI を有意に改善させた。さらに、ニソキセチンは内側前頭前野のグルタミン酸作動性の錐体細胞や側坐核シェル領域の GABA 作動性神経を活性化させた。神経回路標識法により、ニソキセチンが内側前頭前野から側坐核シェルに投射するグルタミン酸作動性神経を活性化させることが明らかになった。ニソキセチン

は、MK-801 投与による PPI 障害を有意に改善し、移所運動量の増加を有意に抑制した。また、DAT KO マウスが Y 字型迷路試験において障害を示し、その障害をニソキセチンが有意に改善させることが明らかになった。しかし、ニソキセチンは、MK-801 による Y 字型迷路試験の障害には効果を示さなかった。

#### 【結論】

本研究結果は、ニソキセチンがドーパミン神経伝達過剰状態のときとグルタミン酸神経伝達低下状態のときに対して各々異なる作用をもつことを明らかにした。さらに、選択的 NET 阻害薬であるニソキセチンは様々な脳領域を活性化させ、特に前頭前野に作用することにより、側坐核シェルへのグルタミン酸神経を活性化させることにより DAT KO マウスの PPI 障害を改善させることが示唆された。統合失調症モデルマウスが示す行動障害の生物学的基盤やその障害を改善させるニソキセチンの作用機序を明らかにすることは、疾患の病態解明と新たな治療薬の開発に貢献するものと期待できる。

## 審査結果の要旨

博士論文題名 ..... 統合失調症モデルマウスが示す行動障害に関わる神経回路の研究 .....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 精神・神経生物学分野 .....

学籍番号 ..... 氏名 ..... 有銘 預世布 .....

統合失調症はドパミン仮説やグルタミン酸仮説などの神経伝達異常や神経発達障害仮説が想定されているが、未だその病態が不明である。統合失調症の症状には、幻覚・妄想・思考障害などの陽性症状、感情の平板化・会話の貧困化・社会性の喪失などの陰性症状、集中力・記憶力などの障害を伴う認知機能障害がある。現存の抗精神病薬は、陽性症状に対する効果を有するが、陰性症状や認知機能障害に対する改善効果がほとんどない。また、これまで抗精神病薬がもつ抗精神病作用もほとんど解明されていない。統合失調症のドパミン仮説を反映するドパミントランスポーター（DAT）ノックアウト（KO）マウスとグルタミン酸仮説を反映する NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 投与マウスが示すプレパルスインヒビション（PPI）や空間作業記憶などの行動障害を指標とし、選択的ノルエピネフリントランスポーター（NET）阻害薬ニソキセチンの薬理作用と作用機序の検討を行うことによって、抗精神病作用と認知機能改善作用のメカニズムについて検討した。

ニソキセチンは、野生型および DAT KO マウスともに、内側前頭前野皮質、眼窩前頭前野皮質、側坐核シェル、扁桃体基底外側核、背側海馬、腹側海馬、腹側被蓋野において有意に c-Fos 陽性細胞数を増加させた。また、側坐核へのニソキセチン局所投与は野生型および DAT KO マウスともに PPI に影響を示さなかったが、内側前頭前野へのニソキセチン投与は野生型マウスの PPI には影響を及ぼさずに、DAT KO マウスの PPI を有意に改善させた。さらに、ニソキセチンは内側前頭前野、眼窩前頭前野のグルタミン酸作動性の錐体細胞や側坐核シェル領域の GABA 作動性神経を活性化させた。神経回路標識法により、ニソキセチンが内側前頭前野皮質から側坐核シェルに投射するグルタミン酸作動性神経を活性化させることが明らかになった。ニソキセチンは、MK-801 投与による PPI 障害を有意に改善し、移所運動量の増加を有意に抑制した。また、DAT KO マウスが Y 字型迷路試験において障害を示し、その障害をニソキセチンが有意に改善させることが明らかになった。しかし、ニソキセチンは、MK-801 による Y 字型迷路試験の障害には効果を示さなかった。

病態仮説の異なる二種類の統合失調症動物モデルに対して、ニソキセチンは異なる薬理作用を示した。これはニソキセチンがドパミン神経伝達が過剰である状態とグルタミン酸神経伝達が低下している状態に対して各々異なる作用をもつことを示している。また、移所運動量の増加、PPI 障害、空間作業記憶の障害をもつ DAT KO マウスと MK-801 急性投与マウスにおいて、行動障害の生物学的基盤が異なることが示唆された。さらに、選択的 NET 阻害薬であるニソキセチンは脳の様々な領域を活性化させ、特に前頭前野皮質に作用することにより、側坐核シェル領域へのグルタミン酸神経の入力を増加させることによって DAT KO マウスの PPI 障害を改善させることが示唆された。統合失調症モデルマウスが示す行動障害の生物学的基盤やその障害を改善させるニソキセチンの作用機序を明らかにすることは、疾患の病態解明と新たな治療薬の開発に貢献するものと期待できる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。