

遺伝子改変マウスの網羅的行動解析を起点とした精神疾患研究

富山大学 研究推進機構 生命科学先端研究支援ユニット
大学院 医学薬学教育部（医学系）行動生理学講座
教授
高雄 啓三

統合失調症をはじめとする精神疾患は多因子疾患であり、患者毎にその病因は異なっていると考えられる。さらに患者の病因病態には多様性があるため、患者群と健常者群を比較して原因遺伝子などを探索する試みでは大きな効果のある遺伝的要因を見つけることは難しかった。そこで我々は患者の特徴を持つマウスを探索するというアプローチを採った。つまり、ある遺伝子改変マウスの行動表現型が統合失調症患者の特徴に類似していれば、そのマウス脳は患者と類似した状態となっている可能性が高く、そのようなマウスに対応するヒト患者が存在すればそのマウスはその患者が属するグループの患者群の良いモデルになると考えた。これまでにおよそ 200 系統の遺伝子改変マウスを系統的に行動解析し、行動レベルで統合失調症に類似したマウス系統を探索してきた。網羅的行動テストバッテリーによる解析の結果、Schnurri-2 欠損 (Shn-2 KO) マウスは、作業記憶課題の成績が悪く、プレパルス抑制の障害、社会的行動の低下、うつ様行動の増加（快楽消失）、巣作り行動の障害（自己放棄に対応）等、統合失調症と似た行動異常パターンを示すことが明らかとなった。このマウスの脳を調べると、パルバルブミン陽性細胞の減少、皮質の薄化、海馬歯状回の成熟異常など、統合失調症患者の死後脳で報告される現象が確認された。このマウスの前頭葉と統合失調症患者の死後脳の前頭葉の遺伝子発現変化を調べたところ、遺伝子発現変化のパターンは極めて共通性が高く、特に炎症に関わる遺伝子群の発現増加が Shn-2 KO マウスと統合失調症患者とで共通して見られた。アストロサイトの活性化は見られたが典型的な炎症とは異なりサイトカインなどの上昇は見られず、軽度な慢性炎症であると示唆された。このマウスに抗炎症剤を長期間投与すると炎症マーカーの発現は低下し、海馬歯状回の成熟度も改善、行動レベルでも作業記憶および巣作り行動の改善が見られた。また、海馬歯状回の興奮性を人為的に操作することでも Shn-2 KO マウスと同方向の表現型が見られた。これらの結果から脳内の炎症と神経の興奮性というふたつの恒常性を維持する機構の破綻が統合失調症の発症メカニズムの根底にあると示唆される。

略歴

高雄 啓三 博士 (情報学)

1976年 東京生まれ

1998年 東京大学 文学部 行動文化学科 心理学専修課程 卒業

2000年 京都大学 大学院 情報学研究科 知能情報学専攻 修士課程修了

2003年 京都大学 大学院 情報学研究科 知能情報学専攻 博士後期課程 指導認定退学

2001年 米国 マサチューセッツ工科大学 (MIT) 記憶学習センター 訪問研究員

2003年 理化学研究所 基礎科学特別研究員

2005年 京都大学大学院医学研究科 科学技術振興助手

2007年 藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 助教

2009年 京都大学 生命科学系キャリアパス形成ユニット 講師

2010年 自然科学研究機構 生理学研究所 行動・代謝分子解析センター 特任准教授

2015年 富山大学 研究推進機構 教授 (現職)

研究推進総合支援センター 生命科学先端研究支援ユニット 動物実験施設長 (現職)

2015年 富山大学 大学院 医学薬学教育部 (医学系) 行動生理学講座 教授 (現職)

2017年 富山大学 大学院 生命融合科学教育部 認知・情動脳科学専攻 教授 (現職)

所属学会

日本神経科学学会、日本生理学会、日本心理学会、日本精神神経薬理学会、
日本実験動物学会、米国 Society for Neuroscience

連絡先

E-mail: takao@cts.u-toyama.ac.jp

<https://fb.com/TakaoLab/>