

平成30年9月25日

各報道機関文教担当記者 殿

統合失調症の神経ネットワークに含まれる 複数の大脳皮質領域に共通する神経細胞の変化を解明

金沢大学医薬保健研究域医学系 精神行動科学の橋本隆紀准教授，坪本真大学院生らの研究グループは，米国ピッツバーグ大学精神医学部門（代表者：David A. Lewis 教授）と共同でヒトの死後脳を用いた統合失調症（※1）に見られる神経細胞の変化に関する研究を行い，統合失調症患者では，複数の大脳皮質（※2）の部位において，特定の神経細胞の変化が共通して認められることを世界で初めて報告しました。これらの領域は認知機能のための神経ネットワークを作っており，今回認められた変化は，多くの患者で自立や社会復帰への妨げとなっている認知機能障害に関与していると考えられます。

本研究成果により得られた知見は，統合失調症の認知機能障害に対し，特定の細胞を標的とした新たな治療法の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は英国の神経科学専門雑誌「Cerebral Cortex」のオンライン版に9月24日（英国時間）に掲載されました。

【研究の背景】

約 100 人に 1 人が罹患する統合失調症では、注意や思考などの認知機能の障害が多く認められます。γアミノ酪酸 (GABA) と呼ばれる抑制性の神経伝達物質 (※3) を含有する抑制性の神経細胞 (GABA 細胞) は、その形態および機能の特徴から、パルブアルブミン細胞、ソマトスタチン細胞、血管作動性腸管ペプチド (VIP) 細胞の大きく 3 つのグループに分けられます。統合失調症では、認知機能に重要な役割を持つ背外側前頭前野において、情報処理の効率化を担うパルブアルブミン細胞と情報の選択統合をコントロールするソマトスタチン細胞の 2 つのグループにおいて変化が多く報告され、これらの GABA 細胞の機能低下が、認知機能障害に関わっていると考えられています。

認知機能は脳内の複数の部位からなる神経ネットワークによって担われています。本研究では、統合失調症で低下していることがよく知られている作業記憶 (情報を一時的に保持して、思考や行動に役立てる機能) を担う神経ネットワークに含まれる複数の領域において、GABA 細胞に共通の変化が見られるかを調べました。

【研究成果の概要】

本研究は、死後に遺族の同意により提供された脳が保存されているピッツバーグ大学死後脳バンクを利用して行われました。性別、年齢などの条件が等しい健常者と統合失調症患者 20 ペア、計 40 名の死後脳から作業記憶神経ネットワークに含まれる 4 つの部位 (一次視覚野、二次視覚野、後部頭頂野、背外側前頭前野) をそれぞれ切り出して、GABA 細胞の 3 つのグループに特徴的に発現する分子 [パルブアルブミン、ソマトスタチン、VIP、KCNS3 カリウムチャネルサブユニット、 μ 型オピオイド受容体 (MOR)、LHX6 転写調節因子、カルレチニン、GABA 合成酵素 GAD67] の発現量をリアルタイム PCR 法 (※4) という分子生物学の手法を用いて解析しました。パルブアルブミンとソマトスタチンは統合失調症の背外側前頭前野で変化が認められる 2 つの GABA 細胞のグループにそれぞれ特異的に発現しており、KCNS3 はパルブアルブミン細胞に、MOR と LHX6 はパルブアルブミン細胞とソマトスタチン細胞に共通して発現しています。これらの分子は、統合失調症の背外側前頭前野で変化しており、パルブアルブミン細胞とソマトスタチン細胞の変化を示していると考えられています。一方、VIP 細胞に発現する VIP とカルレチニンは、統合失調症の背外側前頭前野では変化が認められていません。

今回の解析の結果、パルブアルブミン細胞とソマトスタチン細胞に発現する分子の発現量の変化が、作業記憶の神経ネットワークを形成する 4 つの脳部位で共通して見られることが分かりました。また、変化の大きさには部位による差がなく、これらの細胞が各領域で一様に変化していることが判明しました。大脳皮質においてパルブアルブミン細胞は、ほかの細胞の活動を同期化することで情報処理の効率化を担っており、ソマトスタチン細胞は情報の選択統合をコントロールしていることが知られています。すなわち、統合失調症におけるこれらの細胞の変化は、神経ネットワークにおける情報処理を低下させ、作業記憶障害に結び付いていると考えられます。

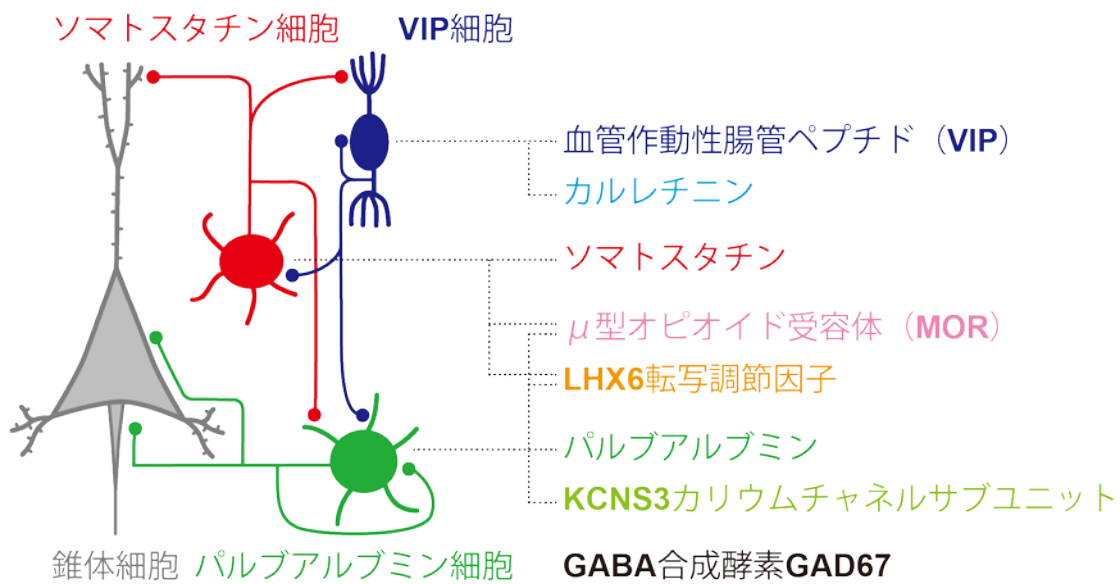


図1 大脳皮質の抑制性神経細胞における遺伝子発現

大脳皮質の神経細胞には興奮性の錐体細胞と抑制性の γ アミノ酪酸 (GABA) 細胞があり、GABA 細胞は発現する分子により3つのグループに分けられる。それぞれの細胞は互いに結合し神経回路を形成する。KCNS3 カリウムチャンネルサブユニットはパルブアルブミン細胞に特異的に発現する。 μ 型オピオイド受容体 (MOR), LHX6 転写調節因子はパルブアルブミン細胞, ソマトスタチン細胞に共通して発現する。カルレチニンは血管作動性腸管ペプチド (VIP) 細胞に発現する。GABA 合成酵素の GAD67 は GABA 細胞全体に発現している。

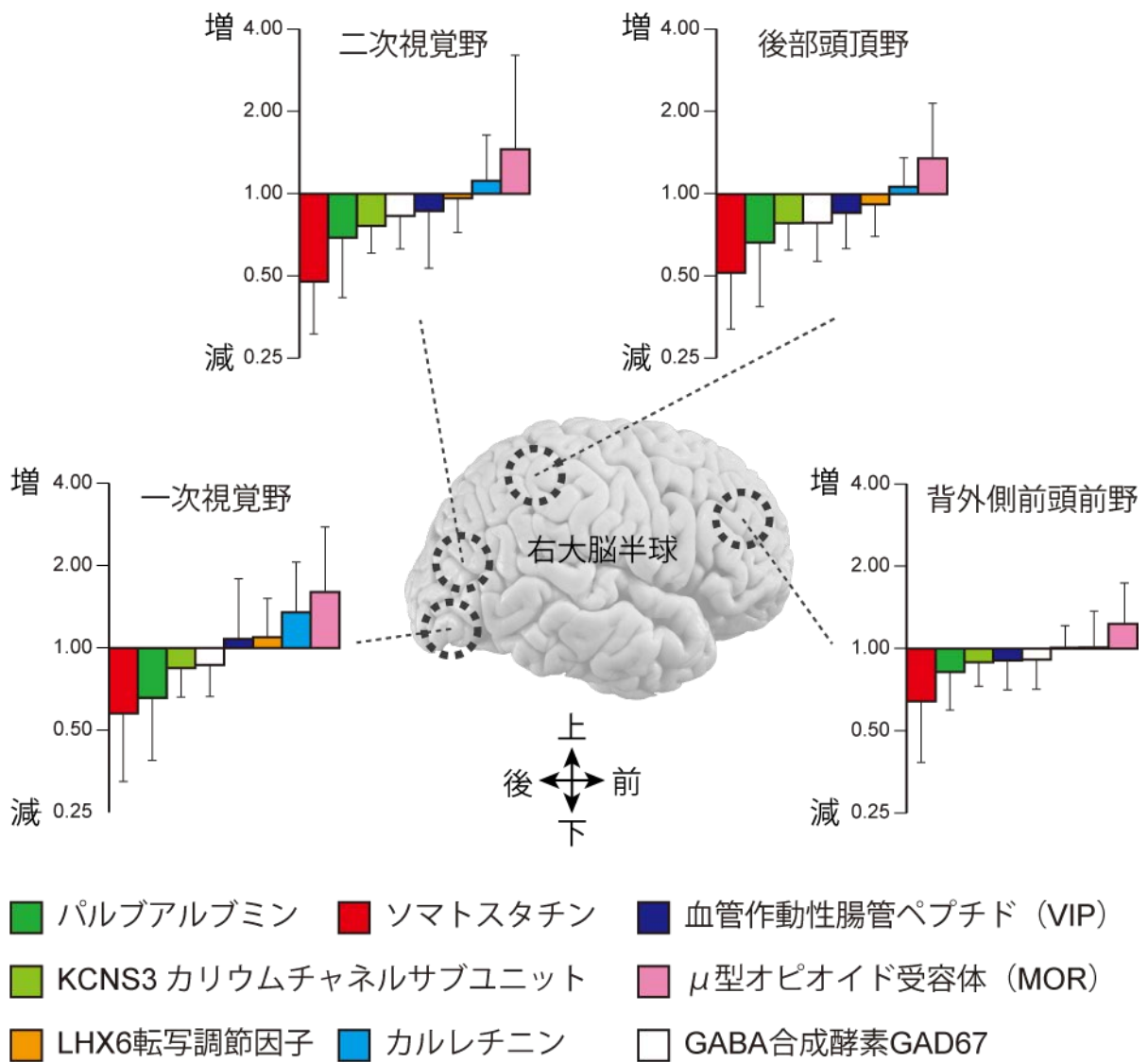


図2 統合失調症の作業記憶神経ネットワークにおける遺伝子発現の変化

作業記憶神経ネットワークに含まれる大脳皮質の4領域それぞれで、GABA細胞に選択的な分子の発現量を統合失調症と健常者の比として示した。統合失調症で増加している場合はグラフで1.00よりも上向き、減少している場合は下向きの変化として表される。パルブアルブミン、ソマトスタチン、KCNS3、GAD67は統合失調症の4領域で一様に減少、MORは一様に増加していた。VIP、LHX6は統合失調症による変化を認めなかった。カルレチニン是一次視覚野のみで増加していた。統合失調症の作業記憶神経ネットワークに含まれる4領域ではパルブアルブミン細胞、ソマトスタチン細胞中心の変化が共通しており、作業記憶障害に結び付いていると考えられる。

【今後の展開】

作業記憶神経ネットワークに含まれる複数の領域で、前頭前野と同様に2つのグループのGABA細胞が一様に変化していることが判明し、これらのGABA細胞の変化が統合失調症の認知機能障害の基盤にあることが示唆されました。**今回の発見は、これらの細胞を標的とした統合失調症の認知機能障害に対する治療法の開発に役立つことが期待されます。**

【掲載論文】

雑誌名：Cerebral Cortex

論文名：Expression of Transcripts Selective for GABA Neuron Subpopulations across the Cortical Visuospatial Working Memory Network in the Healthy State and Schizophrenia（健常者および統合失調症患者の視空間作業記憶ネットワークにおけるGABAニューロン選択的転写産物の発現）

著者名：Makoto Tsubomoto, Rika Kawabata, Xiaonan Zhu, Yoshio Minabe, Kehui Chen, David A Lewis, Takanori Hashimoto

（坪本真, 川端梨加, Xiaonan Zhu, 三邊義雄, Kehui Chen, David A Lewis, 橋本隆紀）

掲載日時：2018年9月24日（英国時間）

URL：<https://doi.org/10.1093/cercor/bhy227>

【用語解説】

※1 統合失調症

幻覚（幻聴）や妄想，意欲低下，社会的引きこもり，認知機能（注意や思考）の障害などを主症状とする疾患。約100人に1人で発症するが，その原因はまだはっきりと分かっていない。

※2 大脳皮質

大脳の表面を覆う部分の名称。脳溝（脳のしわ）や細部の構造などにより複数の部位に分けることができ，思考，運動，知覚，言語など部位ごとに異なる機能を持つ。

※3 神経伝達物質

神経細胞と神経細胞の間の情報のやり取りに使われる物質。情報の送り手の神経細胞の種類により異なる神経伝達物質が用いられる。情報の受け手の神経細胞を活性化することでさらに次の神経細胞に情報を送らせるように働く興奮性の神経伝達物質と，活性化させないように働く抑制性の神経伝達物質がある。

※4 リアルタイム PCR 法

目的の分子をコードする遺伝子の断片を専用の機械で増幅することによって、その発現量を計測する方法。

【本件に関するお問い合わせ先】

■ 研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 精神行動科学

准教授 橋本 隆紀 (はしもと たかのり)

TEL : 076-265-2307

E-mail : takanori@med.kanazawa-u.ac.jp

※電話対応可能時間

9月25日(14:00-18:00) , 9月26日(13:00-14:00, 17:00-19:00)

【広報担当】

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

上山 聡子 (うえやま さとこ)

TEL : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp