

2011年10月5日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

薬剤誘発性の統合失調症様認知機能障害の予防手段を発見 - 統合失調症の病態理解や治療法開発の手掛かりとなる可能性 -

慶應義塾大学医学部の仲嶋一範教授らは、名城大学薬学部の鍋島俊隆教授らと共同で、抑制性神経細胞をマウス的大脑に移植することにより、統合失調症の病態を反映すると考えられている薬剤誘発性の認知機能障害（注1）を予防できることを明らかにしました。フェンサイクリジン（PCP）という薬剤は、ヒトやその他の動物で統合失調症様の認知機能障害を引き起こすことが知られています。本研究では、マウスにおいて抑制性神経細胞のもとになる細胞を大脑の前頭前皮質（注2）へあらかじめ移植しておくこと、移植された細胞は移植先のマウスの脳の神経回路に組み込まれ、PCPを投与しても認知機能障害が起こりにくくなることを見いだしました。

統合失調症では、前頭前皮質での抑制性神経細胞（GABA作動性）（注3）の機能低下が繰り返され指摘されてきました。しかし、実際に抑制性神経細胞の数を変化させることが、疾患への抵抗性を強める上で有効なのかどうかはこれまで不明でした。今回の研究では、脳への抑制性神経細胞の移植という特殊な手法を用いることによって、統合失調症様の認知機能障害が起こりにくくなることが証明されました。移植された細胞が認知機能障害を防ぐことができるしくみを示唆する知見も得られており、今後更なる解析を行うことによって、統合失調症の病態解明や治療法開発に重要な示唆を与えられと考えられます。なかでも特に、現在は治療法がごく限られている統合失調症の認知機能障害に対し、その改善のための手掛かりになることが期待されます。

本研究成果は、2011年10月5日（米国東部時間）発行の米国神経科学雑誌「The Journal of Neuroscience」に掲載されます。

本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金などの助成によって行われました。

1. 研究背景

統合失調症は、人口の約1%が発症するといわれる頻度の高い疾患です。人生の早期に発症して長期的に経過するため、本人や家族にとって大きな負担となり、社会的な損失も大きいことが知られています。薬物療法が相応の効果を持ちますが、効果が限定的である場合や、既存の治療に抵抗性である場合が多くあり、更なる治療法の開発が強く望まれています。

近年、統合失調症の精神症状として、従来から知られていた陽性症状と陰性症状（注4）に加え、認知機能障害が注目されています。認知機能障害は、問題解決能力や現実検討能力に関連しており、長期的な予後に大きな影響を与えます。認知機能障害は、陽性症状や陰性症状が生じる前から存在するため、発症の結果というよりは、発症につながる脆弱性を示すと考えられています。しかしながら、この認知機能障害を治療するための手段は極めて限られているのが現状です。

ところで、脳のなかの神経細胞には大きく分けて2つの種類があり、ひとつは相手の神経細胞の活動を高める興奮性神経細胞で、もうひとつが逆に相手の活動を抑制する抑制性神経細胞です。多くの場合、抑制性神経細胞は アミノ酪酸(GABA)を神経伝達物質として用いています。抑制性(GABA 作動性)神経細胞は、興奮性神経細胞の働きを調節することによって認知機能に重要な働きをしていると考えられています。脳の神経ネットワークのなかでは、興奮性の神経細胞と抑制性の神経細胞がバランスよく働くことが重要であり、この興奮と抑制のバランス(E/I バランス: balance of excitation [E] and inhibition [I])の乱れが、精神疾患における認知機能障害や行動の障害につながっているという考え方が最近注目されています。

脳のなかでも特に大脳の前頭前皮質は、高度な脳機能に重要な部位ですが、統合失調症の死後脳を用いた研究で、前頭前皮質での抑制性神経細胞の異常所見が繰り返し報告されています。このため、前頭前皮質での抑制性神経細胞の機能の低下が、統合失調症の認知機能障害の要因の一つとして想定されています。

一方、PCPをはじめとするNMDA受容体阻害薬（注5）は、正常な人においても統合失調症の陽性症状と陰性症状のみならず認知機能障害に類似の症状を引き起こすことが報告されているため、PCPを投与した動物は統合失調症のよいモデルとして知られています。NMDA受容体阻害薬をマウスなどの実験動物に投与した際にも、認知機能障害を含む統合失調症様の症状が再現されます。NMDA受容体阻害薬によって認知機能障害が引き起こされる際に、前頭前皮質の抑制性神経細胞の活動が低下することが報告されており、抑制性神経細胞の活動低下は認知機能障害を引き起こす原因なのではないかと考えられています。

このように、前頭前皮質の抑制性神経細胞の機能低下と統合失調症の認知機能障害が関連している可能性は示唆されていましたが、実際に両者に因果関係があるのかについてはこれまで知られていませんでした。そこで私たちは、抑制性神経細胞のもとになる細胞を移植するという方法を用いて、実際に抑制性神経細胞の数を増加させ、統合失調症様の認知機能障害が予防できるのかを明らかにしたいと考えました。

2. 研究内容

本研究において、私たちは、NMDA 受容体阻害薬であるフェンサイクリジン(PCP)をマウスに投与した際に誘導される認知機能障害に対し、あらかじめ抑制性神経細胞を移植して増やしておくことが、抵抗性を高める上で有効なのかどうかを調べました。先ほど述べましたように、PCP をはじめとする NMDA 受容体阻害薬は、マウスなどの実験動物に投与した際にも、認知機能障害などの症状が再現され、統合失調症様の認知機能障害のモデルとして用いられています。

脳の発生過程において、大脳皮質の抑制性神経細胞の多くは内側基底核原基(Medial Ganglionic Eminence; MGE)で生まれます。私たちは発生中のマウス胎児(胎生 13.5 日目)の脳から、抑制性神経細胞の前駆細胞である MGE の細胞を取り出し、出生直後(生後 0 日)の生まれたばかりのマウスの前頭前皮質に移植しました。その後、マウスの思春期にあたる生後 6 週まで成育したマウスの脳を調べたところ、前頭前皮質に移植した MGE から作られた抑制性神経細胞が定着して、移植されたマウスの脳内の神経回路に組み込まれていました。

そこで、生後 6 週において PCP の投与と行動解析を行い、PCP によって引き起こされる認知機能障害への効果を解析しました。すると、MGE の細胞を前頭前皮質にあらかじめ移植しておいたマウスでは、PCP によって引き起こされるはずの認知機能低下が起こりにくくなりました。また、PCP が引き起こす驚愕反応のプレパルス抑制 (prepulse inhibition; PPI、統合失調症において障害されることが多い)の低下についても、MGE 細胞を移植しておいたマウスでは起こりにくくなりました。これらの PCP に対する予防効果は、抑制性神経細胞ではなく興奮性神経細胞を産生する前駆細胞を前頭前皮質にあらかじめ移植した場合には認められませんでした。また、MGE 細胞を前頭前皮質ではなく大脳皮質の別の場所に移植した場合にも予防効果はありませんでした。つまり、前頭前皮質に MGE 細胞、つまり抑制性神経細胞の前駆細胞を移植した場合にのみ、PCP に対する予防効果が得られることが明らかになりました。

3. 今後の展開

抑制性神経細胞を移植によって増やすと、移植部位では興奮性神経細胞は通常よりもさらに抑制されるようになると想像されます。しかしながら今回の研究では、逆にむしろ一部の興奮性神経細胞で活動が上がっていることがわかりました。以上の結果より、移植され定着した抑制性神経細胞は、移植された組織の中の神経回路のリズム活動に影響を与えるなど、神経回路を構造的、機能的に再構成することによって、PCP に対する予防効果を発揮したのではないかと考えられます。

また、今回の研究で興味深いのは、移植された神経細胞の多くがソマトスタチン(SST)陽性/リーリン(Reelin)陽性細胞という、特定の特徴を持つ抑制性神経細胞に分化していたという所見です。とくにリーリンについては、これまで統合失調症や自閉症をはじめとする多くの精神疾患との関連が示唆されている分子であり、NMDA 受容体を介したシグナル伝達を強化することも知られています。そのため、今回観察された、NMDA 受容体阻害薬 PCP による認知機能障害の予

防のカギ（鍵）がリーリンであった可能性も考えられます。

いずれにせよ、どのようにして移植された抑制性神経細胞が PCP による認知機能障害を防いだのかについては、さらなる解析が必要です。しかし、今回の研究によって、抑制性神経細胞の数を増やすことそれ自体が、統合失調症様の認知機能障害に対して予防的に働くことが証明されました。これは、今後、現在では治療手段が限られている統合失調症の認知機能障害を改善するための方法を開発する上で、大きなヒントを与えてくれる所見です。今回の方法を直接そのまま人の臨床治療に応用する事は決してできません。しかし、成人の脳で自然に起こっている神経細胞新生を活発化させ、前頭前皮質での抑制性神経細胞の数を増やすような薬剤や手法の開発は実現が可能かもしれません。また、試験管内で多能性幹細胞から作られた抑制性神経細胞やその前駆細胞を用いた治療が有効である可能性も考えられます。

このように、今回の研究によって、今後の病態理解や治療法の開発に新たな進展が得られる可能性があると考えられます。なかでも特に、現在は治療法がごく限られたものしかない、統合失調症の認知機能障害に対し、その改善のための新しい方法を産む端緒になることが期待されます。

論文名

GABAergic precursor transplantation into the prefrontal cortex prevents phencyclidine-induced cognitive deficits

[GABA作動性神経前駆細胞のマウス前頭前皮質への移植は、PCPによって引き起こされる認知機能障害を予防する]

Daisuke H. Tanaka, Kazuya Toriumi, Ken-ichiro Kubo, Toshitaka Nabeshima, and Kazunori Nakajima

(D.H. Tanaka and K. Toriumi contributed equally to this work.)

J. Neuroscience, in press

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

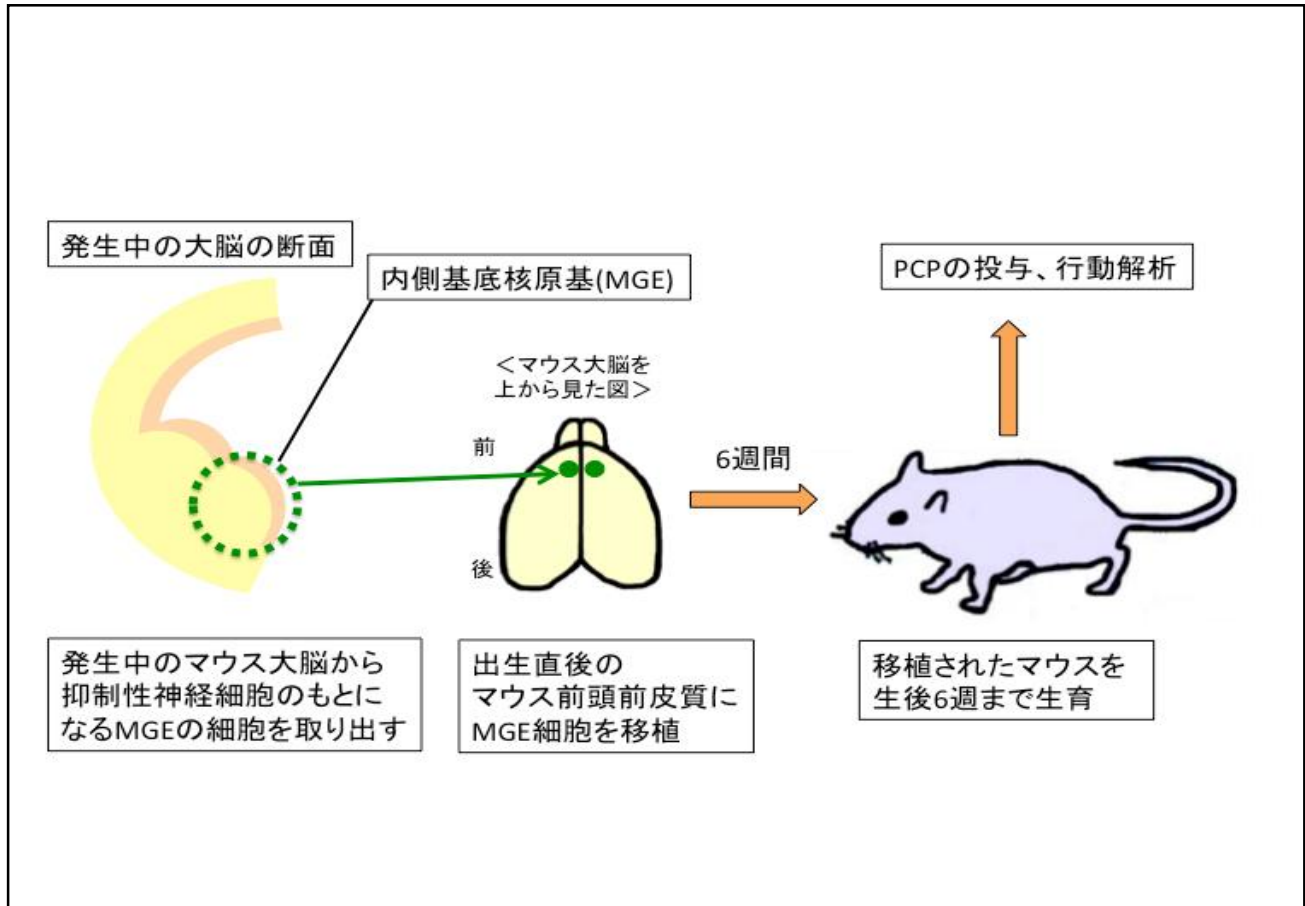
【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室 教授
仲嶋一範（なかじま かずのり）
TEL : 03-5363-3743 FAX : 03-5379-1977
Email : kazunori@z6.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 吉野
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.keio.ac.jp/>

参考図



図：発生中（胎生 13.5 日目）のマウス胎児大脳から、抑制性神経細胞の前駆細胞である内側基底核原基（MGE）の細胞を取り出し、出生直後（生後 0 日）のマウスの前頭前皮質に移植した。その後、マウスを思春期にあたる生後 6 週まで成育し、PCP の投与および行動解析を行い、PCP によって引き起こされる認知機能障害に対する効果を調べた。MGE 細胞を移植したマウスでは、PCP によって引き起こされる認知機能障害が起こりにくくなっていた。

補足説明：

注1：認知機能障害

認知機能とは、記憶力、注意力などの基本的な知的能力から、実行力、判断力、問題解決能力などの複雑な知的能力までを幅広く意味します。統合失調症では、これらが障害されることで、日常生活や社会適応に支障が生じます。

注2：前頭前皮質

前頭葉の中の前側の領域で、ヒトで大きく発達しており、高次の認知機能に関わっているとされています。また、統合失調症の病態にも深く関わっている脳部位の一つであると考えられています。

注3：抑制性神経細胞

脳の多くの神経細胞は、つながっている相手の神経細胞の活動を高める細胞で、“興奮性”神経細胞と呼ばれます。一方それとは逆に、つながっている相手の神経細胞の働きを弱めて活動を抑える“抑制性”神経細胞も存在します。大脳皮質の抑制性神経細胞の多くは、アミノ酪酸(-aminobutyric acid; GABA)を神経伝達物質として用いています。このため、抑制性神経細胞のことをGABA作動性神経細胞と呼ぶこともあります。

注4：陽性症状と陰性症状

統合失調症の陽性症状とは、幻覚（正常な人には見えないものが見えたり、聞こえない声が聞こえたりする）、妄想、強いイライラ、激しい興奮、支離滅裂な会話など、本来あるべきではないことが現れる症状です。一方、意欲がなくなる、感情の起伏が乏しくなる、社交性がなくなる、楽しむ能力がなくなるなど、本来あるはずの正常な能力が低下する症状を、陰性症状といいます。

注5：NMDA受容体阻害薬

NMDA(N-methyl-d-aspartate ; N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体というのは、グルタミン酸受容体の一種で、脳の中に豊富に存在して、神経伝達物質のグルタミン酸によって刺激される受容体です。NMDA受容体阻害薬は、このNMDA受容体を介した神経伝達を選択的にブロックします。