

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601  
 研究種目：若手研究(A)  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23689055  
 研究課題名（和文） 神経発達後期の神経回路再編成に注目した統合失調症発症メカニズムの検証  
 研究課題名（英文） Examination of the molecular/cellular mechanism(s) of onset of schizophrenia  
 研究代表者  
 林 朗子（高木朗子）、(Hayashi-Takagi Akiko)  
 東京大学・大学院医学系研究科・助教  
 研究者番号：60415271

研究成果の概要（和文）：統合失調症モデルマウスとして、前頭野特異的DISC1ノックダウンマウスと前脳特異的カルシニューリンノックアウトに注目し、発達期から成体にかけて進行する前頭野スパインの形態・密度の異常を見出した。また進行するスパイン障害を緩和する低分子化合物と同定した。これは新規の創薬候補として新しい創薬の方向性を示唆する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：*in vivo* dendritic spine imaging throughout late neurodevelopment of schizophrenia model mice (prefrontal specific DISC1 knockdown mice and forebrain specific Calcineurin knockout mice) was performed. We observed the progressive spine deterioration during development of these two model mice. We also identified a small molecular compound that prevents the spine deterioration, suggesting a new strategy for drug development of schizophrenia.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	3,700,000	1,100,000	4,800,000
2012年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
年度			
総計	7,100,000	2,120,000	9,220,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、発症メカニズム、DISC1、カルシニューリン、樹状突起スパイン

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者は疾患関連遺伝子多型を生前より保有しているにもかかわらず、疾患の発症は思春期以降であり、発症以前は明

らかな異常を認めない。この時期的な不一致のメカニズムとして神経発達後期に生じる大規模な神経回路再編成に注目した。

## 2. 研究の目的

統合失調症は、強力な遺伝負因、すなわち発生初期より疾患関連遺伝子多型を有するが、その症状は思春期以降まで顕在化せず、また発症メカニズムの分子基盤に関する研究は、ほとんどない。本申請では、神経発達後期に生じる前頭野の神経回路再編成が本疾患の契機になると仮説し、発達期の疾患モデルマウスのイメージングと行動解析を同一個体に行う。

## 3. 研究の方法

疾患モデルマウスの前頭野を2光子励起顕微鏡によるin vivoイメージングを行い、グルタミン酸シナプス後部の形態可塑性の指標として樹状突起スパインのイメージングを縦断的に行う。イメージングと同個体に統合失調症の行動異常の指標としてプレパルス抑制試験 (PPI) を行い、スパイン形態異常とPPI行動異常に如何なる関連があるか検証する。

## 4. 研究成果

疾患モデルマウスとして、DISC1とカルシニューリンに焦点を当てたモデルマウスを作製した。DISC1に関しては、子宮内電気穿孔法により両側前頭野にDISC1 shRNAを導入したマウス、カルシニューリンに関しては前脳特異的カルシニューリンノックアウトマウスCNB1flox/flox, CaMKII-Cre)の繁殖を使用した。樹状突起スパインのサイズはそのシナプスの電氣的結合の強度を良く反映するので、神経回路再編成の指標として、思春期前から成体にかけての樹状突起スパインをin vivo 2光子励起観察を行った。予想に反して、両モデルマウスにおいても、思春期前 (異常行動出現前) においても、スパイン密度の低下が観察された。その一方、スパイン形態・密度の異常は成体において増悪していくことが明らかになった。

現在はスパイン形態・密度とPPI抑制との障害に如何なる相関があるかを検証している。また思春期から成体へ進行するスパイン障害を緩和する低分子化合物を同定した

(Hayashi-Takagi A *et al*, *PNAS*, under revision)。同化合物が個体レベルの異常行動の緩和に対する作用を有するかを検証中である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

①Hayashi-Takagi A, Barker PB, Sawa A. Re-addressing synaptic pruning theory for schizophrenia. *Commun Integr Biol*, 査読無, vol4, 2011, 211-212.  
DOI: PMID: 21655443

②Kato T, Hayashi-Takagi A (以後 3 名略) Gene expression analysis in lymphoblastoid cells as a potential biomarker of bipolar disorder. *J Hum Genet*. 査読有, vol56, 2011, 779-783.  
DOI: PMID: 21866111

③Ishizuka K, (11名略), Hayashi-Takagi A (以後5名略), DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex. *Nature*, 査読有, Vol473, 92-96.  
DOI: PMID: 21471969

④林 (高木) 朗子、河西春郎、光遺伝学、*分子精神医学*、査読無、11 巻、2011 年、41-43  
DOI: ISSN1345-9082

⑤前田義智、舘野博宣、河西春郎、林 (高木) 朗子、シナプスダイナミクスと統合失調症、*分子精神医学*、査読無、12 巻、2012 年、180-188  
DOI: ISSN1345-9082

⑥林 (高木) 朗子、グルタミン酸作動性シナプスと統合失調症、*神経化学*、査読無、52 巻、2013、5-12  
DOI: ISSN0037-3796

[学会発表] (計 4 件)

1、「統合失調症の病態研究から創薬への展開」シ

ンポジウム、2011年5月22日、第33回日本生物学的精神医学会

2、「DISConnectivity by DISC1: Hyper-glutamatergic condition as a possible trigger of schizophrenia?」シンポジウム、2011年9月15日、第34回日本神経科学会

3、「精神疾患マイクロエンドフェノタイプとしての樹状突起スパインの解析」サテライトシンポジウム、2012年9月19日、第35回日本神経科学会

4、「グルタミン酸シグナルと Synaptic protection」シンポジウム、2012年10月19日、第42回日本神経精神薬理学会

[その他]

<http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/hayashi/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

林 朗子 (高木朗子)、(Hayashi-Takagi Akiko)

東京大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60415271