

氏 名 たかお けいぞう  
高雄 啓三

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富生命博乙第 12 号

学位授与年月日 令和 6 年 2 月 7 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学位論文題目  
Phenotypes related to schizophrenia induced by chronic inflammation  
in the brain resulting from a genetic factor  
(遺伝的な要因による脳内の慢性炎症によって引き起こされる  
統合失調症に関連する表現型)

論文審査委員

(主査) 教授 西丸 広史

(副査) 教授 鈴木 道雄

(副査) 教授 中辻 裕司

(副査) 教授 高岡 裕

(紹介教員) 教授 森 寿

## 論文要旨

学位論文題目

(和文)

遺伝的な要因による脳内の慢性炎症によって引き起こされる統合失調症に関連する表現型

(英文)

Phenotypes related to schizophrenia induced by chronic inflammation in the brain resulting from a genetic factor

氏名 高雄 啓三

---

## 〔目的〕

統合失調症は、あらゆる人種や地域において、総人口の約1%で発症し、十分な予防・治療法が確立されていない深刻な精神疾患である。統合失調症の原因遺伝子探索のため、大規模なゲノムワイド関連解析が近年行われ、統合失調症は単独の遺伝子変異で引き起こされることはごくまれであり、多くの場合は複数の小さい効果を持つ遺伝子多型による遺伝的要因とさまざまな環境要因の組み合わせによって発症すると考えられるようになった。そのため、単一の遺伝子の変異で統合失調症を発症することは稀であり、統合失調症と関連が報告された遺伝子について遺伝子改変マウスを作出しても統合失調症のモデルマウスとなることは難しいと考えられた。一方で、DSM-5の定める統合失調症の診断基準には大きな幅があり、統合失調症という同一の診断がついた患者さんであっても症状や行動上の特徴が大きく異なることがしばしばある。疾患による行動様式変容は脳における異常が原因となっていることが推測されるが、行動上の特徴が大きく異なる患者間では原因となっている脳の異常、つまり生物学的な原因も異なっていると考えられる。この問題を解決するため、各種の遺伝子改変マウスについて行動表現型によるスクリーニングを行い、得られた統合失調症モデルマウスを解析することで新たな中間表現型の探索と、統合失調症の発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 〔方法並びに成績〕

国内外の研究室との共同研究により200以上の異なる系統のマウスに対して感覚・知覚、運動機能、情動、認知機能などに対するテストを含む網羅的行動テストバッテリーを行うことで行動表現型の解析を行った。その中から行動レベルにおいて最も統合失調症患者の特徴と類似している系統として、Schnurri-2 (Shn-2) 欠損マウスを同定した。Shn-2 欠損マウスでは作業記憶が顕著に障害され、そのほかにプレパルス抑制の障害、社会的行動の低下、巣作り行動の障害、快楽消失など統合失調症に関連する多くの行動異常を示した。このマウスの前頭皮質の遺伝子発現変化についてDNAマイクロアレイを用いて解析したところ、Shn-2 の欠損マウスと野生型マウスとで856個の遺伝子の発現が統計的に有意に異なっていた。この遺伝子発現データについてバイオインフォマティクス的手法で発現パターン解析したところ、Shn-2 欠損マウスの脳で発現量に変化している遺伝子の多くは統合失調症患者の死後脳（前頭葉）でも同様に変化しており、Shn-2 欠損マウスの脳と統合失調症患者の死後脳の遺伝子発現パターンの間には高い類似性があることが明らかとなった。

さらに Shn-2 欠損マウスの脳を調べたところ、パルバルブミン陽性細胞の減少、GAD67の発現低下、大脳皮質の薄化、脳波のうちガンマ波の低下など、統合失調症患者の脳で報告されている特徴が多く見られ、このマウスの脳は、統合失調症患者の脳で報告されている特徴を極めて高い類似度で備えていることが明らかとなった。また、このマウス

で、気分の調節や学習・記憶に重要である海馬歯状回の神経細胞を調べたところ、発達期に一度は成熟しかけていた神経細胞が、マウスが成育するに従って再び未成熟な細胞の特徴を持つようになり（脱成熟）、歯状回全体がいわば未成熟な状態となっていた。Shn-2 欠損マウスの脳では、神経炎症の特徴の1つであるアストログリア細胞の活性化が顕著であり、このマウスの脳で発現が変化している遺伝子群と、炎症を引き起こす典型的な状態で発現が変化する遺伝子群の間にも、高い共通性が見られた。Shn-2 欠損マウスの脳におけるこれらの遺伝子群の変化は、典型的な炎症で変化する場合と比較すると小さく、このマウスの脳では、慢性的で軽度な炎症が起こっていると考えられた。Shn-2 は、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）に結合し、免疫や炎症に関わる遺伝子の発現を抑制する機能があり、Shn-2 の欠損により、脳内に慢性的な炎症が生じたと考えられた。そこで、抗炎症作用を持つ薬物であるイブプロフェンとロリプラムを Shn-2 欠損マウスに3週間にわたって投与したところ、アストロサイトの活性化が有意に抑制され、海馬歯状回で増加していた未成熟細胞マーカーの発現も低下した。また同時に、このマウスで見られた作業記憶の障害と巣作り行動の異常も改善した。

本研究で示された Shn-2 欠損マウスで見られた歯状回の異常は、他の似た行動異常症状を示すモデルマウスでも観察され、さらに統合失調症や双極性気分障害のヒト患者でも確認されており精神疾患に共通した性質の可能性が示された。また、炎症に着目した統合失調症治療も Shn-2 欠損マウスでの結果を契機に注目され、研究が進んでいる。また本研究の論文出版以降、ヒト SHN-2 や関連遺伝子の変異も調べられ、ファミリー遺伝子である SHN-1 や SHN-3 の変異について統合失調症との関連が報告され、SHN-2 については神経発達障害との関連が示された。このように本研究は神経精神疾患の病態解明へ波及効果をもたらしている。

マウスにおける炎症の遺伝子発現変化はヒトとは異なるという批判もあるが、本研究ではヒトとマウスの共通する部分を抽出してモデル化を行うことでマウスがヒトのモデルとして有効であることを示した。一時期はマウスによる実験が否定される論調もあったが、現在に至ってもマウスを用いてヒト炎症性疾患の研究が多くなされているのは本研究の結果がマウスモデルを用いたヒト疾患研究に大きな裏付けを与えたことが寄与していると考えられる。

#### 〔総括〕

以上より、Shn-2 欠損マウスでは、遺伝的な要因によって脳内に慢性的で軽度な炎症が生じ、それが海馬歯状回の脱成熟を引き起こし、その結果、統合失調症に似た行動異常のうち作業記憶の障害や巣作り行動の異常が生じているのではないかと考えられた。Shn-2 の欠損以外にも脳内で慢性的な炎症の起こる原因はさまざまなものが考えられるが、ヒトでも何らかの遺伝・環境要因により脳内に慢性的で軽度な炎症が起これば、海馬歯状回の脱成熟などの現象が脳で生じ、その結果として統合失調症が発症するという疾患の発症モデルが想定される。今後、このモデルに基づいた新たな予防・診断・治療法の開発が期待される。

## 学位論文審査の要旨

【学位申請者氏名】 高雄 啓三

【学位論文題目】

(和文) 遺伝的な要因による脳内の慢性炎症によって引き起こされる  
統合失調症に関連する表現型

(英文) Phenotypes related to schizophrenia induced by chronic inflammation  
in the brain resulting from a genetic factor

【学位論文審査委員】

	職名	氏名
(主査)	教授	西丸 広史
(副査)	教授	鈴木 道雄
(副査)	教授	中辻 裕司
(副査)	教授	高岡 裕



【指導・紹介教員】 教授 森 寿

【判定】 合格

【審査の要旨 (2 ページ以内)】

統合失調症は、あらゆる人種や地域において、総人口の約1%で発症し、十分な予防・治療が確立されていない深刻な精神疾患である。統合失調症の原因遺伝子探索のため、大規模なゲノムワイド関連解析が近年行われ、統合失調症は単独の遺伝子変異で引き起こされることはごくまれであり、多くの場合は複数の小さい効果を持つ遺伝子多型による遺伝的要因とさまざまな環境要因の組み合わせによって発症すると考えられるようになった。そのため、単一の遺伝子の変異で統合失調症を発症することは稀であり、統合失調症と関連が報告された遺伝子について遺伝子改変マウスを作出しても統合失調症のモデルマウスとなることは難しいと考えられた。一方で、DSM-5の定める統合失調症の診断基準には大きな幅があり、統合失調症という同一の診断がついた患者さんであっても症状や行動上の特徴が大きく異なることがしばしばある。疾患による行動様式変容は脳における異常が原因となっていることが推測されるが、行動上の特徴が大きく異なる患者間では原因となっている脳の異常、つまり生物学的な原因も異なっていると考えられる。この問題を解決するため、高雄氏は本研究において、各種の遺伝子改変マウスについて行動表現型によるスクリーニングを行い、得られた統合失調症モデルマウスを解析することで新たな中間表現型の探索と、統合失調症の発症メカニズムを明らかにすることを目的とした。

〔方法並びに成績〕

高雄氏は、国内外の研究室との共同研究により200以上の異なる系統のマウスに対して感覚・知覚、運動機能、情動、認知機能などに対するテストを含む網羅的行動テストバッテリーを行うことで行動表現型の解析を行った。その中から行動レベルにおいて最も統合失調症患者の特徴と類似している系統として、Schnurri-2 (Shn-2) 欠損マウスを同定した。

Shn-2 欠損マウスでは作業記憶が顕著に障害され、そのほかにプレパルス抑制の障害、社

会的行動の低下、巣作り行動の障害、快楽消失など統合失調症に関連する多くの行動異常を示した。高雄氏がこのマウスの前頭皮質の遺伝子発現変化についてDNAマイクロアレイを用いて解析したところ、Shn-2 の欠損マウスと野生型マウスとで856個の遺伝子の発現が統計的に有意に異なっていた。この遺伝子発現データについてバイオインフォマティクス的手法で発現パターン解析したところ、Shn-2 欠損マウスの脳で発現量が変化している遺伝子の多くは統合失調症患者の死後脳（前頭葉）でも同様に変化しており、Shn-2 欠損マウスの脳と統合失調症患者の死後脳の遺伝子発現パターンの間には高い類似性があることが明らかとなった。

さらに Shn-2 欠損マウスの脳を調べたところ、パルバルブミン陽性細胞の減少、GAD67の発現低下、大脳皮質の薄化、脳波のうちガンマ波の低下など、統合失調症患者の脳で報告されている特徴が多く見られ、このマウスの脳は、統合失調症患者の脳で報告されている特徴を極めて高い類似度で備えていることが明らかとなった。また、このマウスで、気分の調節や学習・記憶に重要である海馬歯状回の神経細胞を調べたところ、発達期に一度は成熟しかけていた神経細胞が、マウスが成育するに従って再び未成熟な細胞の特徴を持つようになり（脱成熟）、歯状回全体がいわば未成熟な状態となっていた。Shn-2 KO マウスの脳では、神経炎症の特徴の1つであるアストログリア細胞の活性化が顕著であり、このマウスの脳で発現が変化している遺伝子群と、炎症を引き起こす典型的な状態で発現が変化する遺伝子群の間にも、高い共通性が見られた。Shn-2 欠損マウスの脳におけるこれらの遺伝子群の変化は、典型的な炎症で変化する場合と比較すると小さく、このマウスの脳では、慢性的で軽度な炎症が起こっていると考えられた。Shn-2 は、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）に結合し、免疫や炎症に関わる遺伝子の発現を抑制する機能があり、Shn-2 の欠損により、脳内に慢性的な炎症が生じたと考えられた。そこで、高雄氏は抗炎症作用を持つ薬物であるイブプロフェンとロリプラムを Shn-2 欠損マウスに3週間にわたって投与したところ、アストロサイトの活性化が有意に抑制され、海馬歯状回で増加していた未成熟細胞マーカーの発現も低下した。また同時に、このマウスで見られた作業記憶の障害と巣作り行動の異常も改善した。

#### 〔総括〕

高雄啓三氏は、200以上の異なる系統のマウスに対して感覚・知覚、運動機能、情動、認知機能などに対するテストを含む行動表現型の解析を行い、その中から行動レベルにおいて最も統合失調症患者の特徴と類似している系統として、Schnurri-2 (Shn-2) 欠損マウスを同定した。Shn-2 欠損マウスでは、遺伝的な要因によって脳内に慢性的で軽度な炎症が生じ、それが海馬歯状回の脱成熟を引き起こし、その結果、統合失調症に似た行動異常のうち作業記憶の障害や巣作り行動の異常が生じているのではないかと考えられた。Shn-2 の欠損以外にも脳内で慢性的な炎症の起こる原因はさまざまなものが考えられるが、ヒトでも何らかの遺伝・環境要因により脳内に慢性的で軽度な炎症が起これば、海馬歯状回の脱成熟などの現象が脳で生じ、その結果として統合失調症が発症するという疾患の発症モデルが想定される。

以上のことから、炎症モデルマウスにおいて、統合失調症に関連した行動異常を明らかにし、その病態機序を解明したことは医学における学術的重要性も高く、また本研究の疾患モデルに基づいた遺伝子発現制御に着目した新たな予防・診断・治療法の開発が期待されることから、臨床的発展性が期待できる。

以上より、本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。