京都大学	博士（医学）	氏　名	山﨑　信幸
論文題目	Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders （α-CaMKII 欠乏により引き起こされる未成熟歯状回―精神疾患の新たな中間表現型―）		

（論文内容の要旨）

精神疾患の研究では、これまで多くの人類遺伝学的研究が行われてきたが、決定的な原因遺伝子の同定には至っていない。この理由の一つとして、精神疾患の診断では主観的な方法に頼らざるを得ないため、各疾患が同一診断名であっても生物学的には異なる病態を持つ患者集団から構成されている可能性があることが挙げられる。したがって、まず精神疾患の背景に潜む本質的な表現型（中間表現型）の候補を見出し、それをもとに精神疾患の再分類を試みることが必要である。

本研究は、遺伝子改変マウスを用いた網羅的行動解析を研究の起点としている。カルシニューリン（CN）の前脳特異的欠損マウスが顕著な作業記憶の障害、注意の障害、社会的行動の障害などを含む統合失調症様の行動異常を示し(Zeng et al., 2001; Miyakawa et al., 2003)、統合失調症患者サンプルの関連解析により CN 遺伝子が統合失調症と強く関連しているという報告(Gerber et al., 2003)をもとに、CN の信号伝達経路に重要な分子の遺伝子改変マウス 7 系統について行動解析を行ったところ、カルシウム・カルモジュリン依存性キナーゼ IIαヘテロ欠失マウス(CaMKIIαHKO マウス)が顕著な精神疾患様の行動異常を示すことを見出した。

このマウスはケージメートである兄弟を次々と殺していくという特異な表現型を示し、8 方向放射状迷路で測定される作業記憶が顕著に障害されていた。また活動性が亢進しており、その活動性には 2～3 週間程度のゆっくりとした周期的な大きな波があることがホームケージでの活動解析により明らかになった。次に CaMKIIαHKO マウスの海馬を用いてジーンチップ 解析を行ったところ、2,000 以上の遺伝子が週齢や経験に非依存的に顕著な発現量変化を示していた。CaMKIIαHKO マウスの海馬で発現量低下の度合いの強い上位 20 の遺伝子について、脳内での発現を Allen Brain Atlas で調べたところ、このうち 5 つが海馬歯状回に特異的な発現を示していた。

そこで CaMKIIαHKO マウスの海馬歯状回における神経新生を調べたところ、神経新生自体は顕著に亢進していたもの、神経前駆細胞後期のマーカーである PSA-NCAM および未成熟神経細胞のマーカーであるカルレチニンが増加し、かつ成熟神経細胞のマーカーであるカルビンジンがほぼ完全に消失していた。さらに顆粒細胞は電気生理学的および形態学的に未成熟な細胞の特徴を示していた。すなわち CaMKIIαHKO マウスの海馬歯状回では神経新生は増加している一方で、ほぼ全ての神経細胞のステージが成熟神経細胞まで達していないという現象が認められた。

さらに CaMKIIαHKO マウスから得られたバイオマーカー10 個を用いて、ヒト死後脳の遺伝子発現データを統計学的にクラスタリングしたところ、いくつかのクラスターに分類できることがわかり、このうちの一つのクラスターに、18 人の統合失調症患者のうち 16 人が含まれていた。すなわち海馬歯状回の神経細胞のステージを反映すると考えられるこれらのマーカーセットを使用して、ヒト精神疾患を分類することができる可能性がある。さらに統合失調症患者群ではカルビンジンを含む神経新生に関連した遺伝子の発現が大きく変化していた。

これらの研究結果から、成体脳における神経新生の変化が精神疾患様の行動異常に関与している可能性があることを提唱した。

（論文審査の結果の要旨）

本研究は、遺伝子改変マウスを用いた網羅的行動解析を研究の起点としている。統合失調症のカルシニューリン（CN）仮説に基づいて、CNの信号伝達経路に重要な役割を果たす分子の一つであるカルシウム・カルモジュリン依存性キナーゼIIαのヘテロ欠失マウス（CaMKIIαHKOマウス）の行動を網羅的に解析したところ、CaMKIIαHKOマウスでは、攻撃性の亢進、作業記憶の障害、活動性の周期的な変化等の行動異常が認められ、これらは精神疾患でみられる表現型と一部類似していた。この原因を探るためにCaMKIIαHKOマウスの脳の解析を進めたところ、CaMKIIαHKOマウスの海馬歯状回では神経新生が増加している一方で、ほぼ全ての神経細胞のステージが成熟神経細胞まで達していないことが分かった。さらにヒト死後脳の遺伝子発現データの解析により、統合失調症患者群ではカルビンジンを含む神経新生に関連した遺伝子の発現が大きく変化しており、またCaMKIIαHKOマウスから得られたバイオマーカーを用いて、ヒト精神疾患を分類することができる可能性があることが示唆された。これらの研究結果から、成体脳における神経新生の変化が精神疾患様の行動異常に関与している可能性があることを提唱している。

以上の研究は、海馬歯状回ニューロンの成熟障害を呈するモデル動物の確立に貢献し、精神疾患の病態生理の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 12 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降