

博士論文要旨

精神疾患病態における VGF nerve growth factor inducible の役割に関する研究

溝口 貴洋

VGF nerve growth factor inducible (VGF) は、615 (ヒト) または 617 (マウス及びラット) 個のアミノ酸からなるタンパク質 (分子量; 68 kDa) である。神経細胞や神経内分泌細胞に広範に局在し、脳内においても広域に分布している。また、VGF は神経可塑性促進作用、神経突起伸長促進作用を有し、中枢において生理的に重要な役割を果たしている。たとえば、VGF はうつ病患者及び双極性障害患者において発現が減少する。一方、別のコホート研究では、うつ病患者及び統合失調症患者において発現が増加する。これらの報告は、VGF の発現変化が精神疾患病態に関与している可能性を示唆している。本研究では、VGF の発現増加が精神疾患病態に及ぼす影響を検討することを目的として、当研究室で作製した VGF 過剰発現マウスを用いて精神行動及び脳の組織学的構造について詳細に検討した。つぎに、統合失調症病態における VGF 発現増加の影響を検討した。また、精神疾患の原因の一つとして考えられる神経発生における VGF の役割について検討を行った。

1. VGF 発現増加による精神行動及び脳構造に及ぼす影響

VGF 過剰発現マウスを用いて、行動試験により精神行動に対する VGF の発現増加の影響を検討した。また、ニッスル染色を用いて脳の組織学的検討を行った。VGF 過剰発現マウスにおいて脳重量の減少及び側脳室の拡大が認められた。また、VGF 過剰発現マウスにおいて、過活動、不安の減少、ワーキングメモリー (作業記憶) 障害、抑うつ行動の増加、社会性の低下等の行動異常が認められた。

2. 統合失調症病態における VGF の発現増加の関与

VGF 過剰発現マウスは、弱い前刺激によってその後の刺激の反応性が減少する感覚運動情報制御機能の指標であり、その障害が統合失調症の中間表現型であるプレパルスインヒビションに障害が認められた。また、VGF 過剰発現マウスにおいて認められた過活動は抗精神病薬であるハロペリドール及びオランザピンによって抑制された。さらに、VGF 過剰発現マウスは、ハロペリドール誘発カタレプシーの反応性が増加した。

3. 神経発生における VGF の発現増加の関与

成体期において、VGF 過剰発現マウスの小脳に低形成が認められた。また、顆粒細胞が存在する顆粒細胞層の低形成が認められたが、プルキンエ細胞には形態学的な異常は認められなかった。さらに、運動機能の異常が認められた。

生後発達期においても、VGF 過剰発現マウスの小脳及び顆粒細胞層の低形成が認められ、加えて顆粒細胞前駆細胞の増殖能が低下していた。また、同時期の VGF 過剰発現マウスの小脳サンプルを用いた検討において、MAPK シグナルが亢進していることを明らかにした。

以上、精神疾患患者において報告されている VGF の発現増加は、精神疾患の中でもとくに統合失調症病態に関与することを明らかにした。また、統合失調症の原因の一つとして考えられる神経発生における VGF の役割を明らかにした。VGF は統合失調症の新規治療標的及びバイオマーカーになることが期待される。

【略語】

MAPK : mitogen-activated protein kinase

VGF : VGF nerve growth factor inducible

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	溝口 貴洋 (愛知県)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 1 6 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 6 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	精神疾患病態における VGF nerve growth factor inducible の役割に関する研究
論文審査委員	(主査) 福光 秀文
	(副査) 遠藤 智史
	(副査) 神谷 哲朗

本研究は、精神疾患病態における新規標的因子の探索を目的に、VGF nerve growth factor inducible (VGF) の発現増加がマウスの脳の組織構築や行動に及ぼす影響を検討したものである。VGF 過剰発現 (BDA:VGF^{tg/+}) マウスでは脳全重量の減少、側脳室の拡大及び背側線条体における萎縮・神経細胞密度の増加などの組織学的異常が認められた。また、過活動、作業記憶障害、抑うつ行動の増加、社会性相互作用の低下等の行動異常に加えて、聴覚刺激に対する驚愕応答および馴化に障害が認められた。さらに、BDA:VGF^{tg/+} マウスの過活動はドーパミン D2 受容体遮断作用を有する薬剤(定型抗精神病薬ハロペリドール及び非定型抗精神病薬オランザピン) の投与により消失した。これらの行動異常の一部は統合失調症モデルマウス (PCP 暴露、病態発症関連遺伝子の改変) との類似性が認められた。次に、BDA:VGF^{tg/+} マウスの小脳組織構築を検討したところ、小脳葉 (VI/VII) の低形成、顆粒細胞前駆細胞の発生パターンの変化が認められた。また、そのメカニズムとして TrkB/MAPK シグナルの亢進の関与が示唆された。以上より、本論文は精神疾患の新規治療標的・バイオマーカーの探索に寄与することから、博士 (薬科学) の論文として価値あるものと認める。