

70	核移行因子の機能解析による精神神経疾患への治療戦略	山田 雅己
----	---------------------------	-------

**【目的】**精神・発達障害に共通する社会性行動の脳基盤を探索することは、病態解明に向けての有力な指針となり得る。私たちは、神経細胞内にその分子基盤があるのではないかと考えた (図参照)。近年、統合失調症、ASD、ADHD 等の複数の精神・発達障害に核移行因子が関与していることが相次いで報告されている。しかしながら、当該障害における核移行因子の関与は、記憶、学習、情動など高次脳機能に関わる個々の情報を核内に伝達する従来の核移行活性だけでは、その機能的役割を説明することはできない。核移行因子の神経細胞内における新たな機能的役割を明らかにすることは、当該疾患の発症に至る分子メカニズムを解明する為に重要である。

本研究課題は、脳内での発現量をもっとも高く、統合失調症の発症との関連が示唆されている核輸送因子 *KPNA1* に着目し、細胞内輸送および神経遊走活性を指標とした神経細胞内における新たな機能的役割を明らかにすることを目的とする。さらに、精神・発達障害に共通する分子基盤を標的とした創薬探索を行い、汎用性の高い診断法、根本的治療法の確立を目指す。

**【方法】***KPNA1* 遺伝子欠損マウス由来の脳部位 (前頭前皮質および側坐核) から抽出、精製した RNA を用いた DNA マイクロアレイにより、遺伝子発現変動を野生型マウス由来のものと網羅的に比較した。また、薬物ストレスとして、NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬のひとつであるフェンシクリジン (PCP) を皮下投与し、その影響を調べた。

**【結果】**今回、前述の各試料の DNA マイクロアレイによる遺伝子発現レベルを網羅的に測定した。各群の散布図をもとに主成分分析を行ったところ、前頭前皮質および側坐核共に、*KPNA1* 欠損と野生型間で顕著な差異はみられなかった。但し、PCP 投与の有無による差異は、両マウス群の前頭前皮質および側坐核で共に顕著にみられた。さらに興味深いことに、側坐核においては、PCP 投与群においてのみ、*KPNA1* 欠損と野生型間での差異が顕著にみられた。次に、*KPNA1* 欠損の側坐核において、微小管モーターの細胞質ダイニンの構成因子の遺伝子発現レベルが顕著に低下していた。また、PCP による薬物ストレス負荷の影響を調べたところ、*KPNA1* 欠損マウスにおいて、細胞質ダイニン構成遺伝子のさらなる発現低下がみられた。

高次脳機能障害の分子基盤

