

【目的】 精神疾患は遺伝要因と環境要因の組み合わせによって発症する複合疾患である。研究代表者が開発したスコットランドの精神疾患多発家系で見つかった変異型 DISC1 遺伝子を前脳神経細胞に導入したトランスジェニックマウスは遺伝要因のみでは表現型に乏しいが、周産期あるいは思春期に環境要因を導入することで成年期において行動異常を呈する。そこで本マウスモデルを用いて、遺伝-環境相互作用による精神疾患発症の分子機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】 変異型 DISC1 トランスジェニックマウスを集団飼育する群 (G) と思春期 (生後 5~8 週齢) に孤立飼育する群 (GXE) に分け、8 週齢以降に実験を行った。比較対照群として、同胞野生型マウスを集団飼育する群 (CTL) と思春期に孤立飼育する群 (E) に分け、同様に 8 週齢以降に実験を行った。本研究は大阪大学蛋白質研究所動物実験委員会により承認されており、動物実験に関する倫理指針に従って行った。コカイン投与後の行動量測定と、コカインによる条件付け場所嗜好試験によって薬物依存行動を観察した。

それぞれのマウスの脳スライスから、側坐核、大脳皮質前頭前野、腹側被蓋野を取り出し、PDE4 の mRNA 発現量、蛋白量の測定、酵素活性の測定を行った。脳スライスに SKF81297 あるいはロリプラムを処置し、DARPP32 と GluA1 の PKA リン酸化を、それぞれのリン酸化抗体を用いて調べた。

【結果】 DISC1 遺伝子変異と思春期での社会的孤立という遺伝-環境相互作用が、薬物依存行動を増悪させることを示し、その分子機構として、側坐核特異的な PDE4 の酵素活性上昇によるものであることを示した。

コカインによる行動感作における遺伝-環境相互作用

