

**【目的】** 統合失調症は人口の約1%に発症することが知られているが、その原因については未だ不明な点が多く、根本的な治療法の開発には至っていない。統合失調症は思春期以降に発症することが良く知られており、思春期における神経回路の再編成と関連している可能性が指摘されてきた。従来、思春期には大脳皮質のシナプスが刈り込まれて減少すること、思春期におけるシナプスの過剰刈り込みが統合失調症の発症に関与していることが提唱されていた。しかしながら、我々が独自に開発した透明化法と超解像蛍光イメージングを駆使し、発達期における樹状突起スパインの大規模高精細解析を行ったところ、思春期にはむしろ5層ニューロンの先端樹状突起において、スパインの密度が顕著に増加していることが見出された。そこで本研究では、複数のモデルマウスを用いることにより、思春期におけるスパイン形成の異常が統合失調症に関連している可能性について検討を行った。

**【方法】** 統合失調症のモデルとして、Schnurri-2 ノックアウトマウス、DISC1 ドミナントネガティブ変異体発現ニューロン、時期特異的 NMDAR ノックアウトニューロンの解析を行った。SeeDB2 法による脳スライスの透明化を行い、超解像顕微鏡によって樹状突起の分布を解析した。

**【結果】** Schnurri-2 ノックアウトマウスおよび NMDAR 時期特異的ノックアウトニューロンにおいて、5層ニューロンにおけるスパインの密度を解析したところ、先端樹状突起においてのみスパインの密度上昇の障害が観察された。基底樹状突起や思春期前のニューロンではスパイン密度に異常は見られなかった。これらのことから、思春期における樹状突起部位特異的なスパイン形成が統合失調症の発症に関与している可能性が示唆された。今後、思春期特異的に形成されるスパインが樹状突起演算にどのような影響を与えるかを調べることで、統合失調症における大脳皮質機能の異常を明らかにすることができると期待される。

思春期における樹状突起スパインの発達と統合失調症に関する仮説

