

【目的】 統合失調症は妄想・幻覚といった陽性症状と気分の平板化等の陰性症状を主体とする精神疾患である。社会復帰が困難な患者も多く、そのメカニズム解明とそれに基づいた新規治療法開発は喫緊の課題である。グルタミン酸 AMPA 受容体はシナプス機能を担う最重要分子であり、精神・神経機能における重要性が明らかになっている。AMPA 受容体の発現量が統合失調症等の精神疾患モデル動物において変化することが報告されているが、これらモデル動物の多くはヒトにおけるシナプス機能に基づいて作製・最適化されておらず、ヒト病態を正確に反映しているか否かについては議論が多い。本研究では、我々が臨床研究により明らかにした「統合失調症の症状特異的に AMPA 受容体量が変化する脳領域」の情報を基に構成概念妥当性が高い精神疾患モデル動物の創出を行うことを目的とした。同定された脳領域が統合失調症疾患病理を形成する責任領域であるかを動物実験により明らかにすることで、構成概念妥当性が高い統合失調症モデル動物の創出を行うことを目的とした。

【方法】 本研究は以下の 3 つの方法により、統合失調症患者で得られた知見が科学的に正解であるかを検証した。

1. 失調症モデルマウスの作製。2. 統合失調症モデルマウスの電気生理学実験。3. 統合失調症モデルマウスの行動実験。プレパルス抑制 (PPI) 試験、オープンフィールド試験、3 チャンバー社会的相互作用 (社会的選好) 試験。

【結果】 本研究では脳領域 A の AMPA 受容体のノックダウンマウスを作製し、統合失調症に関連するいくつかの行動評価を行った。その結果、プレパルス抑制試験、オープンフィールド試験および 3 チャンバー社会認識試験のすべてにおいて正常マウス (scramble RNA 投与マウス) と比較し、それら行動結果が著しく障害されることが明らかとなった。こうした複数の行動評価により、当該モデルマウスが統合失調症患者と類似した行動表現型を示すことが明らかになった。このように脳領域 A の AMPA 受容体を局所的にノックダウンした動物モデルは、構成概念妥当性が高く、このモデル動物を用いた解析により、統合失調症の発症を規定する脳領域・神経回路網を同定すれば、統合失調症における AMPA 受容体を標的とした治療法開発の選択肢拡大に繋がると期待される。

脳領域 A における AMPA 受容体のノックダウンは AMPA 受容体電流を低下させる

