

【目的】 統合失調症をはじめとする様々な精神疾患では衝動性の制御が障害されており、自殺行動、自傷行為、暴力、攻撃性、反社会性行動などの衝動性リスク行動が問題となっている。また、衝動性リスク行動は薬物やギャンブルなどの依存症だけでなく、思春期の若者にみられる社会的問題行動（暴力行為、無免許運転による事故など）とも深く関わっており、大きな社会問題となっている。本研究で着目している衝動性リスク行動は統合失調症など様々な精神疾患に見られる問題行動の一つである。衝動性リスク行動は衝動的な行動と、リスク行動の両方を意味しており、認知機能の低下によって行動にリスクが伴うのかを認知して判断する能力が低下している状態、または衝動性が高いために、結果としてリスクのある行動を冒してしまう状態の2通りが考えられる。統合失調症における衝動性は攻撃性に関連しており、関連する脳部位として背外側前頭前野、腹外側前頭前野、前帯状皮質、前頭眼窩野、および縫線核が報告されているが、詳しいことはわかっていない。そこで、本研究では統合失調症患者で変異が同定された *ZBTB16* 遺伝子のノックアウトマウスを用い、統合失調症における衝動性リスク行動の神経基盤を明らかにすることを目的とした。

【方法】 7 週齢雄の *Zbtb16* ノックアウトマウスを用いた行動解析、脳の組織学的解析、遺伝子発現解析を行った。行動解析ではオープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、3チャンバー社会性相互作用試験、新規物体認識試験を行った。脳の組織学的解析では免疫染色によって大脳皮質の層構造と線条体を中心に解析を行った。遺伝子発現解析では RNA シークエンスによって前頭皮質の遺伝子発現解析を網羅的に解析した。

【結果】 *Zbtb16* ノックアウトマウスはオープンフィールド試験での中央部の行動量の増加、高架式十字迷路でのオープンアームの行動量の増加が観察されたことから、衝動性リスク行動を示すことを見出した。3チャンバー社会性相互作用試験では社会新規性の低下、新規物体認識試験では認知機能の低下が観察され、統合失調症様行動を示すことを見出した。また、*Zbtb16* ノックアウトマウスでは大脳皮質の層が薄くなっており、第6層の神経細胞数の減少と薄層化を、線条体では面積の減少を見出した。統合失調症の病態に白質が関わっていることから白質について解析したところ、*Zbtb16* ノックアウトマウスでは大脳皮質のミエリン形成領域が減少しており、ミエリン形成が障害されていることを見出した。さらに、前頭皮質の遺伝子発現解析の結果、*Zbtb16* ノックアウトマウスでは発現が変動する 533 個の遺伝子を同定し、これらの遺伝子が神経発生やミエリン形成に関わることを見出した。*Zbtb16* ノックアウトマウスで発現が低下した遺伝子は統合失調症患者の死後脳で発現が低下した遺伝子と関連性も示した。以上から、統合失調症患者で変異が同定された *ZBTB16* 遺伝子は衝動性リスク行動に関連する遺伝子であることを見出した。

統合失調症患者で変異が同定された *ZBTB16* 遺伝子は衝動性リスク行動に関連する

