



2011年5月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 脳の海馬形成過程における精神疾患候補遺伝子の機能を解明 —精神疾患の病態理解に進展—

慶應義塾大学医学部の仲嶋一範教授らは、統合失調症などの複数の精神疾患の候補遺伝子である *Disrupted-in-Schizophrenia-1 (Disc1)* が、脳のなかの海馬と呼ばれる部位の形成に必須な役割を持つことを明らかにしました。

統合失調症をはじめとする精神疾患は、脳が形成される過程で生じる微細な構造異常と、生後のストレス等の環境要因とが相互に関わることによって発症すると考えられています。しかしながら、具体的にどの遺伝子の異常によってどのような構造異常が生じるのかなどの詳細はわかっていません。

脳の中には、学習や記憶に関わる海馬と呼ばれる部位があります。今回の研究では、海馬の層構造形成に *Disc1* が重要な役割を果たしていることを、マウスを用いた実験で明らかにしました。これによって、海馬の機能異常に関連した精神疾患の病態の解明や、その治療法開発のための新たな手掛かりが得られることが期待されます。

本研究成果は、2011年5月4日に科学雑誌「*Human Molecular Genetics*」のオンライン速報版 (<http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/ddr194>) で公開されました。なお、本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム、科学研究費補助金などの助成によって行われました。

### 1. 研究背景

脳の神経細胞は、その生まれる場所と、それらの細胞が大人の脳で働く場所は大きく離れていることが知られています。そのため、胎生期の脳の中で生まれたばかりの一つひとつの神経細胞は、脳の中で自身が働くべき場所に向かって元気よく動いていきます。そして、目的地にたどり着くと、突起を伸ばしてまわりにいる他の神経細胞とつながり、そこで働くようになります。

*Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1)* は、統合失調症などの精神疾患を多発する家系で変異（転座）が起こっている遺伝子として発見されました。*DISC1* はもともとヒトで発見された遺伝子ですが、マウスにおいてもほぼ同じ構造を持った遺伝子 *Disc1* があることがわかりました。ヒトで遺伝子を阻害するなどしてその機能を調べることはできないため、マウスの *Disc1* が実際の脳のなかでどのような機能を持っているのかを調べる研究がその後精力的に行われてきました。*Disc1* に関する研究は大きな注目を集め、2005年には、*Science* 誌が毎年の年末に選ぶ、科学研究における10個のブレークスルーの一つにランクされ、当時の私たちの研究もそこで紹介されました。

さて、脳には、学習や記憶などに関わる海馬と呼ばれる場所があります。従来の統合失調症の病理解剖された脳を用いた解析から、少なくとも一部の脳の海馬では神経細胞の配向異常や細胞密度の異常などがあることが報告されてきました。しかしながら、それらの病理所見がどのよう

な分子異常にもとづいて起こるのかは、わかっていませんでした。

近年の研究から、*Disc1* は脳のなかの様々な部位や過程で機能していると考えられています。ところが、発生過程の海馬では、歯状回という特殊な部位を除いて、*Disc1* は神経細胞移動に関わらないとされてきました。一方で、*Disc1* タンパク質は発生段階の海馬に存在することが知られていることに加え、海馬は統合失調症で障害される可能性のある部位の一つとして知られていますので、海馬の形成における *Disc1* の役割は大きな謎の一つでした。

## 2. 研究内容

本研究ではマウスの脳を用いて、海馬の形成過程で *Disc1* がどのような機能を持つのか、またその機能が阻害されることでどのような影響が生じるのかについて調べました。

そのための手段として、子宮のなかで発生中のマウス胎児において、海馬の CA1 と呼ばれる領域の錐体細胞に、電気穿孔法によって効率良く外来遺伝子を導入できる方法を確立しました。この方法は、仲嶋教授らが脳新皮質を対象として子宮内胎児の脳に遺伝子を導入する手法として確立し、特許（遺伝子導入動物の製造方法、特許第 4536233 号）を取得した手法を、海馬に応用したものです。

この確立した遺伝子導入系を利用して、*Disc1* の機能阻害が海馬 CA1 の形成過程に与える影響を調べました。具体的には、遺伝子導入系を利用して *Disc1* のノックダウンという遺伝子操作を行い、*Disc1* タンパク質の量を減少させたところ、海馬で生まれた神経細胞の移動の遅れや配置異常、向きの乱れなどが観察されました。さらに、ノックダウンによって影響を受けないように工夫した *Disc1* を同時に導入して強制発現することによって、*Disc1* タンパク質の量を特異的に回復させてやると、細胞移動や細胞配置が正常通りに行われることも確認できました。このことから、*Disc1* は海馬発生過程において神経細胞の移動に関わっていることが明らかになりました。

## 3. 今後の展開

*Disc1* が、脳の中の大脳新皮質と呼ばれる部位の発生過程において神経細胞の移動を制御していることは、私たちの以前の研究を含めた従来のいくつかの研究によって解明されていました。しかし、大脳新皮質に比べると、海馬の発生過程についてはそれ自体に未解明な点が多く、海馬の発生過程における *Disc1* の機能は不明なままでした。今回の研究では、海馬に任意の遺伝子を導入したり、目的とする遺伝子を特異的に阻害（ノックダウン）したりすることのできる方法を確立し、この方法を用いて、*Disc1* が海馬の発生過程でも重要な機能を持っていることを見いだしました。

生後の生活の中でのストレス等の環境因子が、精神疾患の発症に大きな影響を及ぼすことが知られていますが、同じストレスでも、発症する人もいれば発症しない人もいます。その理由については今後のさらなる研究が必要ですが、*DISC1* のような特定の遺伝子の変化が脳の構造に微細な異常をもたらし、それがその後の精神疾患の発症する要因につながる可能性が考えられます。実際のヒトの精神疾患において、*DISC1* そのものの機能異常が関わるのは、そのうちのごく一部であると思われます。しかし、*DISC1* と同様に脳の形成過程において重要な分子は数多く知られていますので、遺伝子変化による脳の微細な構造異常と精神疾患との関係は、より一般的な意味を持つ可能性が考えられます。今後そのしくみを明らかにしていくことによって、統合失調

症などの精神疾患の病態理解や治療法の開発に新たな進展が得られることが期待されます。

## 論文名

Disrupted-in-Schizophrenia-1 (Disc1) is necessary for migration of the pyramidal neurons during mouse hippocampal development

[Disrupted-in-Schizophrenia-1 (Disc1)はマウス海馬の発生過程において錐体神経細胞の移動に必要である]

Kenji Tomita, Ken-ichiro Kubo, Kazuhiro Ishii, Kazunori Nakajima

Human Molecular Genetics 2011; doi: 10.1093/hmg/ddr194

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは、文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

-----  
<本発表資料のお問い合わせ先>

仲嶋一範 (ナカジマ カズノリ)

慶應義塾大学医学部 解剖学教室 教授

TEL : 03-5363-3743 FAX : 03-5379-1977

Email : [kazunori@z6.keio.jp](mailto:kazunori@z6.keio.jp)

<本リリースの発信元>

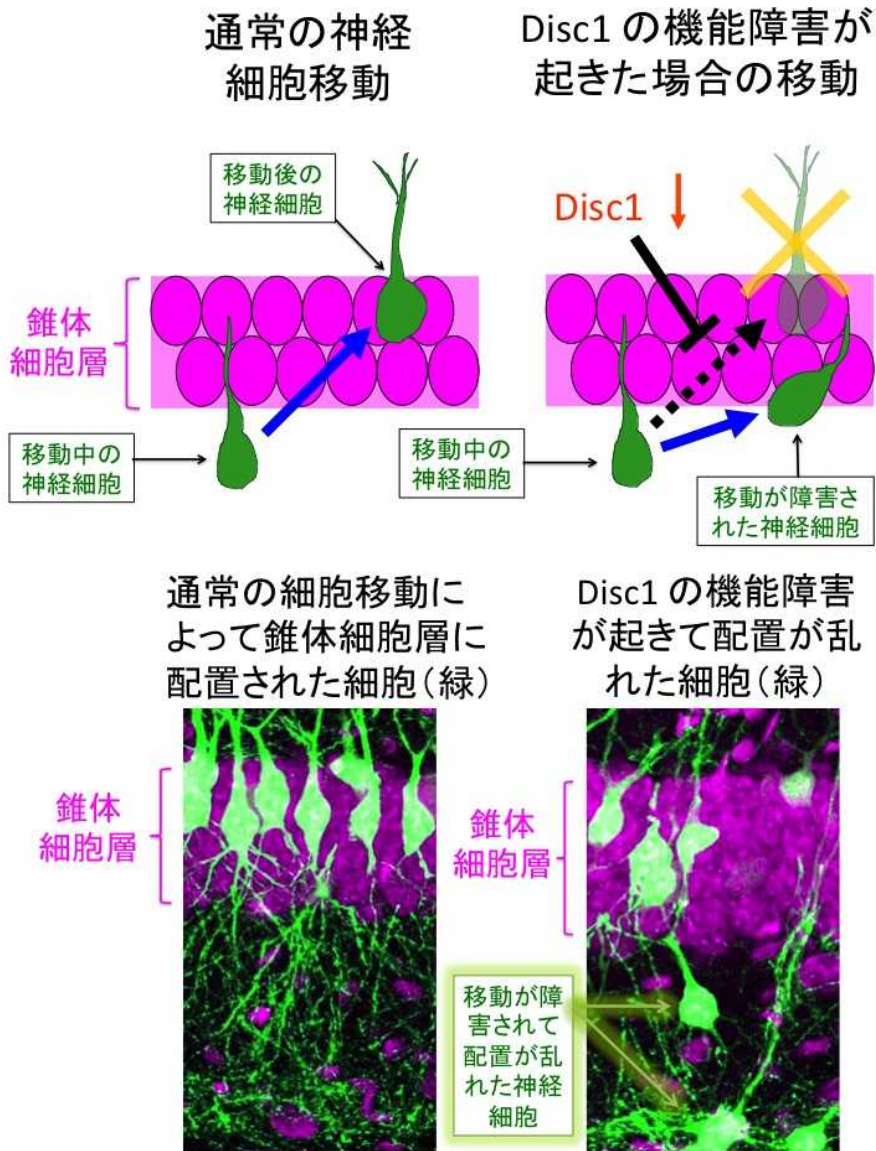
慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 (担当 : 吉野・富田)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 3 5

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail : [med-koho@adst.keio.ac.jp](mailto:med-koho@adst.keio.ac.jp)

参考図



上図：Disc1 の機能障害が神経細胞移動に与える影響の模式図。通常 of 神経細胞は図の下側で生まれたのち、錐体細胞層に進入して、錐体細胞層の一番上まで移動していく。Disc1 の機能障害が起きると神経細胞の移動の遅れが生じ、錐体細胞層に入れないか、もしくは、入っても移動の遅れのため配置される場所に変化が生じる。

下図：通常 of 神経細胞移動によって錐体細胞層に正常通り配置された細胞 (左パネル) と、Disc1 の機能障害の影響で配置が乱れた細胞 (右パネル) の顕微鏡写真。蛍光タンパク質を遺伝子導入された神経細胞が緑色にラベルされている。右パネルでは、Disc1 の機能が障害された結果、錐体細胞層 (赤紫で染色されている) に入れないまま下側に留まっている神経細胞が観察される。