



統合失調症前頭前野における血液脳関門構成分子ク ローディン-5の発現異常とPKAシグナルの活性化

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西浦, 継介 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000166

論文内容要旨

しめい 氏名	にしうら けいすけ 西浦 継介
学位論文題名	統合失調症前頭前野における血液脳関門構成分子クローディン-5の 発現異常と PKA シグナルの活性化
<p>【背景と目的】統合失調症は頻度の高い代表的な精神障害であるが、その病因や病態の分子機序の多くが不明である。統合失調症では脳の複数の部位が障害されるが、なかでも前頭前野(PFC)は陰性症状や認知機能に関連する重要な領域である。血液脳関門 (BBB) はタイト結合を有する血管内皮細胞とその周囲の細胞外マトリックス・周皮細胞・アストロサイトにより形成され、血液と脳実質間の分子の移動を厳密に制御している。多くの神経疾患で BBB の破綻がみられることが知られているが、統合失調症でも BBB 構成分子であるクローディン-5 (Cldn5) や lamininα1 (LAMA1) 及びα2 (LAMA2) の遺伝子変異が報告されている。しかしながら、統合失調症脳におけるこうした BBB 関連分子の挙動についてはわかっていない。本研究では、ヒト剖検脳組織を用いて BBB の異常が統合失調症の病態に関与する可能性について検証することを目的とした。</p> <p>【方法】統合失調症と対照群の PFC 及び視覚野 (VC) 組織を用いて、Cldn5, LAMA1, LAMA2, von Willebrand factor (VWF) mRNA の発現を real-time PCR 法により解析した。さらに免疫組織学的検討により、これらの分子のタンパク質レベルでの発現の局在や分布を定量的に解析した。また、統合失調症脳における血管径と血管密度の変化も評価した。</p> <p>【結果と考察】統合失調症 PFC において、脳内微小血管における Cldn5 の発現は mRNA レベルでは増加したがタンパク質レベルでは減少していた。LAMA1 と LAMA2 の発現には変化はみられなかった。申請者らはこれまでに、血管内皮細胞で cAMP の上昇が protein kinase A (PKA) 非依存的に Cldn5 mRNA を誘導する一方で、PKA 依存的に Cldn5 のリン酸化と分解を促進することを見出している。そこで、活性型 PKA 特異的抗体を用いて検討したところ、統合失調症 PFC の微小血管において PKA の活性化が Cldn5 の局所的な消失に一致して観察された。また Cldn5 の発現制御に関わる VWF は mRNA・タンパク質いずれのレベルでも減少していた。血管密度・血管径には変化はみられなかった。以上から、統合失調症 PFC の BBB では Cldn5 タンパク質の部分的な消失がみられることが明らかとなり、cAMP-PKA 経路の過剰な活性化が Cldn5 の選択的な減少を引き起こしている可能性が示唆された。</p> <p>【結論】本研究では、統合失調症 PFC の微小血管における Cldn5 の選択的消失を明らかとし、その機序として cAMP-PKA 経路の関与が強く示唆された。Cldn5 の減少は BBB の部分的な破綻を招くことで統合失調症の病態に関与している可能性が示唆され、その分子機序の解明は新規治療標的の創出につながることを期待される。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 27 年 12 月 18 日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 西浦継介

学位論文題名 「統合失調症前頭前野における血液脳関門構成分子クローディン-5 の発現異常と PKA シグナルの活性化」

本論文は、ヒト剖検脳組織を用いて、血液・脳関門 (BBB) 構成分子である Cldn5, laminin α 1 (LAMA1), laminin α 2 (LAMA2) の mRNA およびタンパク質発現量、脳微小血管径と密度、脳微小血管における PKA (protein kinase A) 活性領域等の計測により、統合失調症患者の前頭前皮質 (PFC) 領域における BBB 異常の存在とその発現メカニズムに関して検討したものである。従来、統合失調症の分子生物学的研究では、Disk1、Neuregulin 1 等の神経発達および回路形成に関与する分子を対象とするものが主流で、BBB 関連の異常に焦点をあてた研究は少ない。その点で、研究の着眼点は非常にユニークであり、結果も興味深い。本論文では、統合失調症における Cldn5 の PFC 特異的な減少を明らかにするとともに、その発現機序として PKA 活性化の亢進 (リン酸化 PKA の増大) が関与している可能性を提起している。ただし、本論文には統合失調症以外の精神疾患 (双極性障害等) との比較 (いわゆる疾患コントロール群) がなされていないので、今回の結果が統合失調症に特有のもの (疾患特異性) なのかが明確でなく、また、抗精神病薬服用の影響がシステムチックに検討されていないため、その影響の可能性を排除できないといった弱点が存在する。しかしながら、統合失調症の主要な障害部位と考えられている PFC で、BBB の主要形成タンパク質である Cldn5 が PKA 活性化の亢進によりその分解が促進され、その結果、PFC 選択的に Cldn5 が減少する可能性を示唆した点は、統合失調症の発症メカニズム研究にとって新しい視点を加えるもので、統合失調症の新たな治療ストラテジーの開発にとっても有用な知見を提供する可能性を有している。したがって、医学博士を授与するに値する論文と考える。

論文審査委員

主査	浄土	英一
副査	岸田	悠吾
副査	星	明彦