



随筆

ネズミの研究でヒトの精神に迫れるのか？

馬場 明道*

Human psychiatric function-Extraoplation from mouse study

Key Words : transgenic mouse, schizophrenia, human, disease

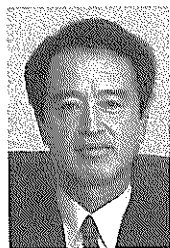
1. はじめに

誰が考えても、ヒトとネズミの間には、外形のみならず、生物学的機能のレベルにおいても、比較の対象にならない、次元を異にする違いがある。私自身、一昔前、生物学的進化論は理解しつつも、日常的に研究に使っているネズミ(ラットやマウス)とヒトである自分自身に身近なものがあるなどは、現実的にはイメージできなかった。ヒトとネズミを差別化するものは数限りなくあるが、その極みは、脳機能、特に、精神機能であろう。ヒトの特徴である高次の身体調節機能、特に、脳機能の発達他生物種が持ち得ない際立った種の特徴として、ヒトが生物界の頂点に立つことを担保するものであるといえる。見る、聞くなどのいわゆる五感のレベル、体躯のサイズ、あるいは筋力などの個別の機能については、種々の生物種の中で、ヒトを超える機能を持つ生物種は多々ある。一般に、生物の営みは、外部からの入力に対して、生物個体が出力する過程と捉えることが出来る。その過程を如何に有効に機能させ、個体を生存させ、生物種として維持していくのかという仕組みが、その生物種としての特性をなす。従って、それぞれの生物種において、長い進化の過

程で、個々の機能が特化することで生物の多様性が生まれたと考えられる。

近年、ヒトとネズミの遺伝情報(ゲノム)の概要が明らかになり、その基本構成にはあまり、極端な違いが無い事が判って来た。意志力、考える力、記憶や学習、などの高次の精神機能は、最も人間的なものとして、ヒトを他の生物種と差別化する最も重要な獲得機能といえる。しかし、最近の研究の進展から、ネズミにもヒトで見られるこれらの高次精神機能の原型とも言うべき機能が備わっていることが明らかになりつつある。精神行動薬理学という学問は、ネズミの行動解析から、ヒトにおける精神機能との対比を明らかにし、最終的にヒトの精神機能の分子基盤、あるいはその疾患の病態、発症機構などを明らかにしようとするものである。一方、特定の遺伝子の発現を無くしたり、過剰にしたネズミ(遺伝子改変ネズミ)の行動、機能解析から、ネズミがヒトの種々の疾患の病態を反映するモデルになることも明らかになりつつある。このように、ネズミの研究はヒトの生理、病気を理解し、その治療法を探る重要なものであると同時に、ヒトのヒトたる所以がどこにあるのかをも考えさせる機会を与えてくれる。

私の研究室では、ここ15年にわたり、ヒトの脳機能、特に精神機能の分子的基盤とその障害である精神疾患の病態の分子的解明、その治療薬の開発を目指し、上記の遺伝子改変技術と精神行動薬理学的手法を用いて研究している。その結果、最近になり、我々がマウスを用いて検討してきた神経ペプチドPAC-APの遺伝子が、統合失調症の病態発現の危険因子であることを、ヒトでの臨床関連解析から明らかにすることが出来た。これまでのこれらの実験の概要を述べ、あわせて、タイトルにある「ネズミの研究でヒトの精神にせまれるか？」について、私見を述べる。



* Akemichi BABA

1946年4月生

1968年大阪大学薬学部・製薬化学科、1973年大阪大学大阪院・薬学研究科修了
現在、国立大学法人大阪大学、理事・副学長、薬学研究科教授、薬学博士、神経薬理学

TEL 06-6879-8180

FAX 06-6879-8184

E-mail : baba@phs.osaka-u.ac.jp

2. 新しい精神機能障害モデルとしての遺伝子改変マウス

脳の機能の基盤をなすものは100億を超えるニューロン同士のネットワーク上での情報伝達であり、ニューロン上は電気信号として伝播し、ニューロンとニューロン間(シナプスと呼ぶ)は物理的に間隙があることから、化学物質がその間の情報を伝える。これが神経伝達物質と呼ばれるもので、ドパミン、セロトニンなど数10種類が知られている。ちなみに、多くの神経疾患はこれらの神経伝達物質による情報伝達が種々の要因により正常に行われなくなったことに起因し、その薬物治療は多くの場合、薬物によりその伝達を正常化することにより達成するものである。

一般に、新しい生理活性物質の機能を研究するには、そのシグナル系を特異的に変化させる低分子の化合物(リガンドといわれるもので、主にその生理活性物質の受容体を活性化したり、抑制したりするもの)があれば、それを用いて細胞、組織、あるいは固体レベルでその化合物による機能の変化を解析することで、そのシグナル系の持つ機能が予測できる。しかしながら、そのようなリガンドが開発されていないシグナル系については、一昔前まではその機能解析のアプローチは困難であったが、近年の遺伝子改変マウスを作成する技術が確立されたことにより可能になった。これまで、数千の遺伝子改変マウスが作成され、その機能変化(表現型)の解析から、多くのシグナル系の新しい役割が浮かび上がってきている。

我々が研究してきた神経ペプチドのPACAPは1989年に見出されて以来、神経伝達物質として機能するであろうことが、脳での存在形式などから予測されていたものの、その機能解析のすべがなかった。そこで我々は、PACAP 遺伝子を消失させたマウス(PACAP-KO)を発生工学的手法により作成し、どのような脳機能が変化するのかを解析することにより、PACAPの脳機能への関与を予測していこうとするものである。

3. PACAP ノックアウトマウスの表現型

新規環境にマウスを放すと、当初はさかんに探索行動を行なうが、時間とともに環境に対する慣れ(habituation)がおきて行動量が減少し、ほとんど動かな

くなる。また、周囲を壁で囲んだ閉鎖式の装置に入れた場合、その中央部での行動はほとんど無く、壁際に沿った運動を示すことを習性とする。PACAP-KOマウスは少なくとも1時間の測定時間内では慣れを示さず、有意に高い行動量を持続すると共に、装置の中央部での活発な運動も示す。さらに装置の壁際においてジャンプ行動を頻繁に繰り返す際立った表現型を示し、この異常なジャンプ行動は、多いもので1時間当たり1500回以上も観察された。またマウスの好奇心・不安に関する行動薬理学的解析法(高架式十字迷路ほか3種類)による検討を行ったところ、KOマウスは新規性の探索行動が増加しており、不安の減少あるいは好奇心の増大という精神行動変化を示す。

我々は、突然、大きな音を聞くと反射的に驚く。これが一般的な常であるが、その音刺激の0.2秒ぐらいの直前に、それ自身反応を起こさない程度の微弱の音(プレパルス)を挿入した場合に、その後の驚愕反応が大きく抑制される現象がある(この現象をプレパルスインヒビション PPIと呼ぶ)。PPIはヒトを含む哺乳類からげっ歯類まで共通に見られる大脳皮質の高次機能のひとつである感覚運動情報処理能力の指標とされる。PPIの低下はヒトの統合失調症をはじめ種々の精神疾患に特徴的に見られるとともに、統合失調症の動物モデルでも認められる。また、抗精神病薬によりその低下が改善されることから、PPI低下は精神機能障害の重要なパラメータと考えられている。我々が作成したPACAP-KOマウスは、PPIが有意に低下していた。

その他、PACAP-KOマウスの脳機能の変化として、記憶・学習機能、疼痛の消失、生物時計の調節異常などが認められている。

4. ヒト精神神経疾患との関連

遺伝子改変マウスの示す中枢神経系、特に高次脳機能の表現型は、中枢神経作用薬に対する反応性を解析することで、その類別化が可能になる場合が多い。そこで、これらの行動異常の発現機構とヒト精神神経疾患との類似性を追求する目的で、PACAP-KOの示す、新規環境への適応性の低下(多動性)、ジャンプ行動、PPI低下に対する薬物反応性の変化を検討した。まず定型抗統合失調症薬であるハロペリドールは、多動とジャンプ行動は改善したが、PPIの低下

に対しては何ら影響を及ぼさなかった。一方、非定型抗統合失調症薬のリスペリドン[®]は、多動やジャンプ行動だけでなく、PPI低下も有意に改善した。したがってPACAP-KOは、定型および非定型の抗統合失調症薬に対して異なる感受性を示すいくつかの精神機能異常を有し、統合失調症の動物モデルとなることが認められた。

次に、覚醒剤のアμφエタミンの作用を検討した。当然、野生型マウスに対して精神興奮作用(自発運動量の亢進)を示すが、きわめて興味深いことに、PACAP-KOでは投与直後に一過性の鎮静作用、ジャンプ行動の抑制などの、逆説的鎮静作用を示すことが明らかになった。また、先述のPACAP-KOのPPI低下も劇的に改善させた。アμφエタミンなどの精神刺激薬は、正常なヒトに対しては精神運動の興奮作用を示すのに対し、注意欠陥多動性障害(ADHD)患者に処方された場合には鎮静作用を発揮し(逆説的鎮静作用)また集中力を高める。PACAP-KOでは、このような薬物反応の類似性に加えて、多動性や、頻繁にジャンプをくり返すという固執性、注意力の指標とされるPPIの障害など、ヒトADHDの臨床所見(注意力障害、多動、固執性)との類似点も多く認められる。

そこで、最後に、臨床研究者との共同研究により、PACAP遺伝子の変異が、ヒト精神疾患の発症・病態の関連遺伝子であるのかについての、臨床関連解析を実施した結果、本遺伝子の特定の変異が統合失調症の疾患関連遺伝子の一つであることを明らかにすることが出来た。

5. おわりに

冒頭で述べたように、ヒトとネズミは以て非なるものである。ただ、乱暴な言い方をすれば、その彼我の違いの根本は脳の進化の程度にあるとも言える。脊椎動物の進化の程度はその脳の大きさ(神経細胞のネットワークの複雑さ)に比例するとも言われる。今回紹介した例でも明らかなように、ネズミにおいても、我々、ヒトが持つ高次の精神・神経機能(記憶、学習など)の原型ともうべき反応が見られ、その応答性はヒトでの病態、その薬物反応とも一致する。これらのネズミを用いた研究は、ヒト脳の生理を解明するのみならず、その病態解明、新しい治療薬の標的分子の提示につながる。一方、その研究は、ヒトの生物種としての位置づけを再認識させると共に、ヒトのヒトたる所以我どこにあるのかについて、考える機会を与えてくれる。

