

■ 若手最優秀奨励賞

興奮性／抑制性神経ネットワーク活動の破綻からみた
精神疾患の認知機能障害に寄与する神経分子基盤の解明

紀本 創兵*

抄録：統合失調症を中心とする多くの精神疾患で、作業記憶、学習、知覚情報処理などの認知機能障害が存在し、予後および日常生活に大きな影響を与えている。難治性である故に、そのメカニズムの解明とそれに基づく効果的な治療法の開発が急務となっている。これまでの研究から認知機能の中心的な役割を担う前頭前野において興奮性と抑制性神経活動のバランスの変化が、精神疾患の認知機能障害の神経基盤の一翼を担っていることがわかってきた。筆者らは前頭前野を中心とする神経ネットワークにおいて、興奮性と抑制性ニューロンで起きている機能変化を引き起こす上流の因子やシグナル変化を同定することが、疾患の病理病態の本質的な理解と治療法の開発につながると考えており、本稿ではその解明に向けて推進している主に死後脳組織を用いた研究を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 32 (1) : 51-56, 2021

Key words : prefrontal cortex, cognitive impairment, excitatory and inhibitory neurons, postmortem, schizophrenia

はじめに

統合失調症の多くには、幻覚や妄想といった各種の知覚異常に加えて、記憶、注意、学習、知覚情報処理、論理形成、実行機能などの広範な認知機能低下が存在する。この認知機能の低下は、自立や社会復帰を妨げる大きな要因になっている。さらに認知機能の低下は統合失調症の発症前から存在していることや、程度の差はあるが気分障害や神経発達症をはじめとする各種精神疾患においても共通して観察されることから、認知機能に焦点を当てた病態の解明や新規治療法を目指した研究・開発が進んでいる。なお認知などの高次の脳活動においては、そのメカニズムとして霊長類や齧歯類を用いた神経生理学的研究により、興奮性と抑制性神経両者の神経活動のバランスが極めて重要になることが明らかにされてきた。とりわけ統合失調症の大脳皮質では、興奮性の錐体ニューロンの樹状突起スパインの変化、そして抑制性ニューロンにおいては特定のサブタイプの GABA ニューロンでの変化を示す知見が蓄積されてきた。これらが当該疾患を中心とする精神疾

患の認知機能障害の神経基盤を形成しているという仮説のもと、本稿では、大脳皮質での興奮性と抑制性ニューロンで起きている変化のメカニズムと、その理解について筆者らが行ってきた死後脳研究を中心に紹介するとともに、今後の展望について述べる。

1. 認知機能と興奮性／抑制性神経活動

作業記憶などを中心とする認知機能は、脳内の特に大脳皮質の複数の領域が形成する神経ネットワークによる情報処理によって担われており、その中心的な役割を果たす脳領域は、言わずと知れた前頭前野である。

霊長類における大脳皮質ニューロンにおいて、約 80% 程度は、興奮性のグルタミン酸神経伝達を担う錐体ニューロンであり、大脳皮質の領野内・領野間および、皮質から皮質下への情報伝達に重要な役割を果たしている。錐体ニューロンでは樹状突起スパインという構造体がシナプスを形成し、ほとんどの興奮性入力を受けるため、樹状突起のスパイン密度は興奮性入力と強く関連する。また経験や学習・記

Translational research focusing on dysregulated excitatory/inhibitory neural network activity in cognitive deficits with psychiatric disorders

* 奈良県立医科大学 精神医学講座 (〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840) Sohei Kimoto : Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine, 840 Shijyo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

【紀本 創兵 E-mail : sohei@naramed-u.ac.jp】

憶などの神経活動によってスパインの数や形状が変化することからも、樹状突起スパインは、認知およびシナプス可塑性を考えるうえでは極めて重要な要素である。大脳皮質ニューロンの残りの約 20% は、抑制性の GABA によるシナプス伝達を担う GABA ニューロンであり、領域内の狭い範囲でシナプスを形成し、興奮性の錐体ニューロンの活動を調節している。一般的に、大脳皮質ではニューロンの集団が同期して発火しシナプス活動が生じることで、律動的な神経活動（オシレーション）が生じ、神経ネットワークの活動と情報処理の効率化や促進に関与する。なかでも γ 帯域 (30-80Hz) に分類されるオシレーションは作業記憶を中心とする認知負荷と連動することがわかっており、 γ 帯域のオシレーション形成メカニズム解明と精神疾患の病態との関連から広く研究が行われてきた。GABA ニューロンには、形態や機能の異なる GABA ニューロンが存在することがわかっており、GABA ニューロン内に発現している化学的マーカーの発現で 3 つの大きく異なるグループに分類される。なかでもパルブアルブミン (parvalbumin) を発現する PV ニューロンは、数百の興奮性の錐体ニューロンの細胞体周囲に抑制性シナプスを形成し、これらの神経発火のタイミングに大きく影響を与えており、近年の optogenetics を中心とする研究から、 γ 帯域のオシレーション形成に PV ニューロンが強く関与することがわかってきた。したがって、この興奮性と抑制性ニューロン（特に PV ニューロン）のそれぞれ二つの神経機能および、その両者の相互関係の破綻から生じた分子病理を明らかにすることは、精神疾患の認知機能障害を紐解くうえで極めて重要になることが推察される。

2. 精神疾患における 興奮性／抑制性神経活動の変化

統合失調症患者および神経・精神疾患の既往のない対象者から得られた死後脳の解析から、特に背外側前頭前野における興奮性の錐体ニューロンの樹状突起スパイン密度の低下と¹⁷⁾、抑制性の PV ニューロンの機能変化を示す所見は繰り返し報告されている (図)⁴⁾。前者の興奮性ニューロンの樹状突起のスパインの密度の低下については、樹状突起スパインはアクチン線維に富む構造体であることから、樹状突起スパインの形成および安定化に必要なアクチン細胞骨格を制御する遺伝子の発現が変化することが想定される。実際に樹状突起スパインの密度の変化が強く観察される統合失調症の背外側前頭前野

の第 3 層では、その密度と Rho ファミリー低分子量 G タンパク質である CDC42 (cell division cycle 42) の発現変化が相関し、さらに CDC42 シグナルの下流にある CDC42 effector protein (CDC42EP3) や Arp2/3 複合体 (actin-related protein-2/3 complex) をはじめとする遺伝子群の発現が変化することがわかっている^{3, 10)}。総じてこれらは、アクチン・ダイナミクス (アクチンフィラメントの重合・脱重合で駆動される分子運動) の障害により統合失調症の興奮性の錐体ニューロンにおける樹状突起のスパイン密度に変化が生じる可能性を示唆している。さらに、この Arp2/3 complex を欠損させたマウスでは、樹状突起のスパイン密度の低下が観察されるほかに、皮質下の線条体でのドーパミン量が増加し、それは抗精神病薬投与や Arp2/3 complex のレスキューによって正常化できたという事実は¹¹⁾、統合失調症では前頭前野での樹状突起のスパイン密度の低下が主たる変化となっており、後に精神病的症状を引き起こすという統合失調症の前頭前野の機能障害仮説を支持する可能性があり、極めて興味深い。

次に背外側前頭前野の抑制性の PV ニューロンでは、その伝達物質である GABA の合成酵素 (GAD67) や PV そのものの mRNA およびタンパクレベルでの発現が低下することがわかっている⁴⁾。そのメカニズムの一端として、PV および GAD67 は活動依存性に発現が制御されること、また活動依存性に発現される遺伝子は、興奮性および抑制性ニューロンのシナプ스에서重要な働きをすることからも、PV ニューロンにおける遺伝子の発現変化は、活動依存性に発現される遺伝子の制御を強く受けることが想定される。実際に筆者らは GAD67 のプロモーター領域に結合し、GAD67 発現を制御する Zif268 に着目し、統合失調症の背外側前頭前野ではその発現が変化し GAD67 発現変化と相関することを見いだした¹²⁾。また主に興奮性の錐体ニューロンで活動依存性に合成される NARP は、PV ニューロン上で興奮性シナプスの形成に関与し、PV ニューロンの活動を制御する。統合失調症の背外側前頭前野では、NARP の発現が低下し、Zif268 同様に GAD67 発現変化と相関することを同定した¹⁴⁾。ErbB4 は GABA ニューロンで選択的に発現し、NARP とよく似た働きから PV ニューロンの興奮性シナプスの形成を促進するが、統合失調症では alternative splicing で生じる分子型である JM-a と CY-T1 が増加し、JM-b と CYT-2 が対照者と比べて低下しており、この発現比の違いが ErbB4 シグナル伝達の異常を引き起こしている可能性が想定されている²⁾。すなわち、

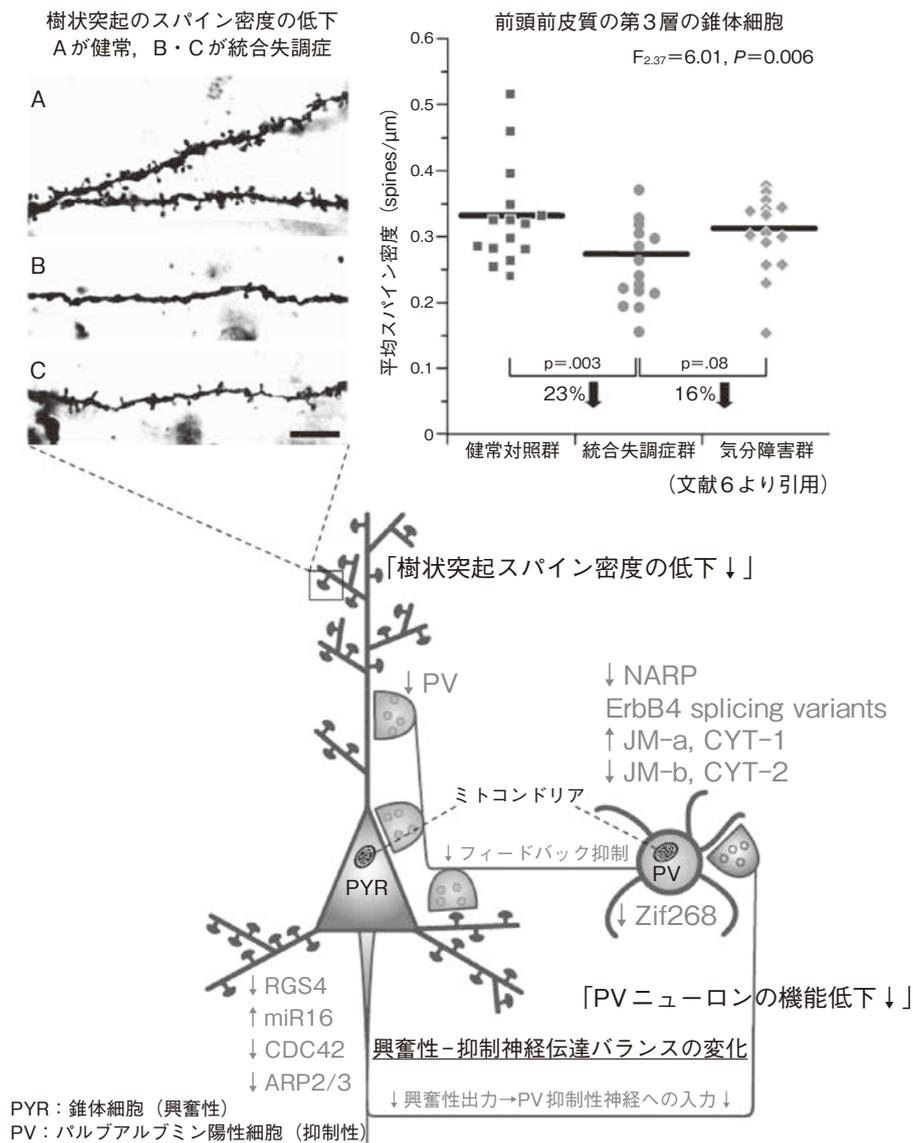


図 統合失調症患者の背外側前頭前野で観察される興奮性/抑制性神経活動の変化

錐体ニューロンで産生される NARP 発現低下や、PVニューロンでの ErbB4 シグナル伝達の異常などにより錐体ニューロンから PVニューロンへの興奮性入力が減少し、PVニューロンの活動が低下することで、活動依存性に発現制御を受ける Zif268, PVそして GAD67 などの遺伝子発現の低下につながる可能性が明らかとなり、これは認知機能障害における興奮性/抑制性神経ネットワーク活動の破綻を支持する所見になり得る。

なお疾患特異性についても死後脳組織を用いていくつもの研究がなされてきたが、興奮性の錐体ニューロンの樹状突起のスパイン密度については、双極性障害では同様に低下しているが¹⁵⁾、大うつ病性障害ではその密度の低下は有意な変化ではないとする報告がある⁶⁾。一方、PV mRNAについては、

双極性障害では同様に低下しているが、大うつ病性障害では低下が認められない¹⁸⁾。GAD67 mRNAは双極性障害および大うつ病性障害では健常者と比較して発現量に変化は認められないが¹⁸⁾、もう一つの GABA 合成酵素である GAD65 発現は統合失調感情障害で強く低下していることがわかっている⁷⁾。さらに、NARP mRNA 発現については双極性障害および大うつ病性障害でも発現が低下しているが、その発現低下は精神病エピソードを有した気分障害患者で顕著であった¹⁴⁾。最後に ErbB4 については、alternative splicing で生じる分子型の構成比が統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害で異なっており、この変化が同疾患群の PV mRNA 発現とそれぞれ相関することもわかっている¹⁾。

死後脳研究で明らかになってきた大脳皮質 PV

ニューロンの変化は、臨床上の神経生理検査などからも支持されている。前述のように PV ニューロンは γ オシレーションの形成に強く関与しているが、作業記憶、実行機能、知覚認知などの認知課題や感覚刺激における誘導の減少が、脳波を用いた解析から統合失調症を中心として気分障害に至るまで多数報告されている^{8, 20)}。また統合失調症患者は気分障害患者よりも認知機能の障害の程度がより重度であることや、さらに精神病エピソードを持つ気分障害の患者は、精神病エピソードを有さない患者よりも同様に認知機能障害の程度が強いなどといった知見が、神経心理学的あるいは脳機能研究の面から報告されている。総じて、今後このようないくつかの興奮性/抑制性神経活動の分子マーカーの変化と臨床検査指標から、認知機能障害を有する精神疾患が生物学的に区分することが可能となれば、診断や治療法の創発に一石を投じることができると考えている。

3. 今後の展望

現在は認知機能障害の神経基盤となる背外側前頭前野でみられる興奮性/抑制性神経活動変化において、更なるメカニズムの解明に向けた研究を行っている。遺伝子発現の制御という観点からは、広義の DNA の配列に変化によらないエピジェネティックな制御として、microRNA あるいは長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA)、あるいは RNA-binding protein などの因子による転写後調節機構の変化に着目している。実際に G タンパク受容体シグナルに関わる RGS4 発現の変化は統合失調症で繰り返し報告されているが、筆者らはこの変化に microRNA16 の発現変化が関与していることや¹³⁾、上述の ErbB4 の alternative splicing で生じる分子型の構成比の発現変化に lncRNA の一つである MIAT の発現変化が関与することを報告している²⁾。今後も、同様に興奮性/抑制性神経活動変化に強く関わる鍵遺伝子の発現変化において、どの程度これら因子が上流因子となって関与するのかについて、明らかにしていきたいと考えている。

もう一つには、前頭前野を中心として観察されてきた興奮性/抑制性神経活動変化に関わる遺伝子発現の変化が、認知の情報処理に関与する脳領域でどのように変化しているのかを明らかにし、認知機能障害の分子基盤を神経ネットワーク全体で考えていくというものである。これまでは認知機能における前頭前野領域の重要性から、もっぱら同領域を中心

とした生物学的研究が進められてきた。しかし実際には、大脳皮質の各領域で錐体ニューロンと PV ニューロンの活動を基盤に脳リズムが形成され、それが各領域や複数の領域から成るネットワークにおける情報処理を促進している。そこで筆者らは視空間情報の作業記憶のネットワークを構成する脳領域に着目し¹⁶⁾、死後脳組織を用いて遺伝子の発現変化の空間的発現パターンを健常対照一患者ペアと比較検討している。現在、興奮性および抑制性ニューロンを反映する代表的な分子マーカーの発現パターンが統合失調症患者において同ネットワークで変化していることがわかっているが^{9, 19)}、今後は樹状突起スパインの制御に関連する遺伝子や、最近では神経活動との関連からその重要性が唱えられているミトコンドリア関連遺伝子などに着目し⁵⁾、興奮性/抑制性神経活動の変化に強く関わる鍵遺伝子の空間的な発現パターンの変化を同定し、認知機能障害の神経基盤の全貌解明と新たな治療法の開発につなげていきたいと考えている。

おわりに

本稿では興奮性/抑制性神経ネットワーク活動の変化が統合失調症、さらには他の精神疾患の認知機能障害を中心とする病態基盤に関わるという仮説のもと、そのメカニズムの解明のために筆者らが主に死後脳組織を用いて行ってきた研究を中心に紹介した。今後もウェットな生物研究を中心に展開しながら、病態解明とともにその成果をいつか患者・家族に還元できるよう研究に邁進していきたいと考えている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。また、本論文に記載した筆者らの研究に関してもすべて倫理的配慮を行っている。

文 献

- 1) Chung DW, Chung Y, Bazmi HH, et al (2018) Altered ErbB4 splicing and cortical parvalbumin interneuron dysfunction in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 43 : 2478-2486.
- 2) Chung DW, Volk DW, Arion D, et al (2016) Dysregulated ErbB4 splicing in schizophrenia : Selective effects on parvalbumin expression. *Am J Psychiatry*, 173 : 60-68.
- 3) Datta D, Arion D, Roman KM, et al (2017) Altered expression of ARP2/3 complex signaling pathway genes in prefrontal layer 3 pyramidal cells in schizo-

- phrenia. *Am J Psychiatry*, 174 : 163–171.
- 4) Dienel SJ and Lewis DA (2019) Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 131 : 104208.
 - 5) Enwright Iii JF, Huo Z, Arion D, et al (2018) Transcriptome alterations of prefrontal cortical parvalbumin neurons in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 23 : 1606–1613.
 - 6) Glantz LA and Lewis DA (2000) Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57 : 65–73.
 - 7) Glausier JR, Kimoto S, Fish KN, et al (2015) Lower glutamic acid decarboxylase 65-kDa isoform messenger RNA and protein levels in the prefrontal cortex in schizoaffective disorder but not schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 77 : 167–176.
 - 8) Herrmann CS and Demiralp T (2005) Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, 116 : 2719–2733.
 - 9) Hoftman GD, Dienel SJ, Bazmi HH, et al (2018) Altered gradients of glutamate and gamma-aminobutyric acid transcripts in the cortical visuospatial working memory network in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 83 : 670–679.
 - 10) Ide M and Lewis DA (2010) Altered cortical CDC42 signaling pathways in schizophrenia : implications for dendritic spine deficits. *Biol Psychiatry*, 68 : 25–32.
 - 11) Kim IH, Rossi MA, Aryal DK, et al (2015) Spine pruning drives antipsychotic-sensitive locomotion via circuit control of striatal dopamine. *Nat Neurosci*, 18 : 883–891.
 - 12) Kimoto S, Bazmi HH and Lewis DA (2014) Lower expression of glutamic acid decarboxylase 67 in the prefrontal cortex in schizophrenia : contribution of altered regulation by Zif268. *Am J Psychiatry*, 171 : 969–978.
 - 13) Kimoto S, Glausier JR, Fish KN, et al (2016) Reciprocal alterations in regulator of G protein signaling 4 and microRNA16 in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 42 : 396–405.
 - 14) Kimoto S, Zaki MM, Bazmi HH, et al (2015) Altered markers of cortical gamma-aminobutyric acid neuronal activity in schizophrenia : Role of the NARP gene. *JAMA Psychiatry*, 72 : 747–756.
 - 15) Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, et al (2014) Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 71 : 1323–1331.
 - 16) Linden DE (2007) The working memory networks of the human brain. *Neuroscientist*, 13 : 257–267.
 - 17) Moyer CE, Shelton MA and Sweet RA (2015) Dendritic spine alterations in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 601 : 46–53.
 - 18) Sibille E, Morris HM, Kota RS, et al (2011) GABA-related transcripts in the dorsolateral prefrontal cortex in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14 : 721–734.
 - 19) Tsubomoto M, Kawabata R, Zhu X, et al (2019) Expression of transcripts selective for GABA neuron subpopulations across the cortical visuospatial working memory network in the healthy state and schizophrenia. *Cereb Cortex*, 29 : 3540–3550.
 - 20) Uhlhaas PJ and Singer W (2010) Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11 : 100–113.

■ ABSTRACT

Translational research focusing on dysregulated excitatory/inhibitory neural network activity in cognitive deficits with psychiatric disorders

Sohei Kimoto

Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine

Patients with psychiatric disorders, especially for schizophrenia, exhibit impairments in diverse cognitive functions, such as sensory processing, memory attention, learning, reasoning and executive function. Because of their refractory nature, there is an urgent need to develop effective treatments by identifying the neural mechanisms of cognitive dysfunction. In prefrontal cortex, a key driver in cognitive function, accumulating evidence have suggested that altered balance between excitatory and inhibitory networks play, at least in part, an essential role in the neural basis underlying cognitive impairments in psychiatric disorders. The authors believe identifying upstream factors and signaling cascades that cause functional changes in excitatory and inhibitory neurons in the prefrontal neural network should lead to understanding the pathophysiology and developing the treatment strategies. With these reasons in mind, this mini review will introduce our recent postmortem brain research focusing on dysregulated excitatory/inhibitory neural network activity in patients with psychiatric disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (1) : 51-56, 2021)
