

Disrupted in Spine

By

Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1):

統合失調症の病因・病態としての後シナプス

林 朗子、MD PhD

ジョンズ ホプキンス大学 精神神経科学、細胞分子医学部門

統合失調症は罹患率が高い難治性の疾患であり、遺伝学的影響が大きく、スパイン減少及びグルタミン酸伝達低下などが病態生理として知られている。しかし疾患関連遺伝子が、これら病態生理を惹起するメカニズムについてはほとんど未解明である。

われわれは、スパインの減少と疾患関連遺伝子との関連を検証するために、疾患候補遺伝子のなかでも特に有力な因子、Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) がスパインに局在し、同部位の形態機能を担うRac1-GEF、Kal-7と結合することに注目した。野生型DISC1、Kal-7と結合出来ない変異型DISC1 (DISC1-ΔKal-7)、DISC1 RNAiなどをラット皮質初代ニューロンもしくは大脳皮質スライス培養に遺伝子導入法させた結果、DISC1 RNAiはスパインサイズを増大させる一方、DISC1過剰発現はスパインサイズを減少させることを見出した。DISC1-ΔKal-7は、スパイン形態に影響を与えなかったことより、スパインに対するDISC1の効果はKal-7との結合が重要であることが考えられた。一方で、長期にわたるDISC1ノックダウンは、シナプスサイズの減少が生じることを見出した。Rac1の構成的活性型も二相性の現象を示し(短期ではスパインサイズ増大、長期で縮小)、かつRac1活性測定などの生化学的手法より、DISC1とKal-7の結合は神経活動依存的に解離することでRac1を活性化するという所見より、DISC1 ノックダウンはRac1の構成的活性型、DISC1過剰発現はRac1のドミナントネガティブ型のPhenocopyとの結論に至った。

Kal-7とRac1の発現量は統合失調症の死後脳で減少していることが報告されているため、グルタミン酸受容体/DISC1/Kal-7/Rac1シグナルが本症で脆弱なシグナル伝達経路であることが示唆される。この様な複数の関連因子の相加効果は、多因子遺伝病である統合失調症の性質と良く合致する。DISC1の発現量は、過剰/過少ともに長期的にはスパインサイズ/密度の減少を惹起することと、上記Pathway、および統合失調症の病態との関連は、In vivoの解析(行動実験等)が待たれる。