- [358] -

氏 名 (本籍) **石 川 正 憲 (香川県)**

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 博 乙 第 2173 号

学位授与年月日 平成 18年1月31日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

審 查 研 究 科 人間総合科学研究科

学 位 論 文 題 目 統合失調症と双極性障害の前頭前野における GABA 受容体の検討

主 查 筑波大学教授 医学博士 松 村 明 玉 岡 副 查 筑波大学助教授 医学博士 晃 副 查 筑波大学助教授 医学博士 佐藤親次 筑波大学講師 医学博士 武 田 副査 徹

論文の内容の要旨

目 的:

統合失調症,双極性障害はいずれも難治性の機能性精神障害である。いずれにおいても機能画像検査や神経心理検査より前頭前野の機能障害が指摘されている。γ-aminobutyric acid(GABA)は,脳内の主要な抑制系の神経伝達系であり,GABA 受容体を介して作用を発揮する。両疾患の前頭前野では,これまでにもGABA 神経伝達系の異常が報告されている。しかしながら GABA 受容体の変化については,リガンドの結合実験が主であり,両疾患の前頭前野における GABA 受容体の詳細については定説をみるには到っていない。今回両疾患の前頭前野皮質における GABA 受容体の変化を詳細に検討するため,GABA 受容体の個々のサブユニット蛋白の変化に注目し免疫組織化学的手法,ウェスタンブロッティングを用いた検討を行った。

対象と方法:

対象は McLean Hospital の Human Brain Tissue Resource Center より提供された年齢及び post mortem interval に有意な差のない統合失調症(12 例)、双極性障害(10 例)及び正常対照群(11 例)の前頭前野 (Brodmann's area 9) の新鮮凍結脳である。Cryostat で 10μ m に薄切後、 $GABA_A$ 受容体 α_1 , $\beta_{2/3}$, $\gamma_{1/3}$ サブユニット及び $GABA_B$ 受容体 1a/b ($GABA_B$ R1a/b) および $GABA_B$ R2 に対する特異抗体を用いて ABC 法による免疫組織化学的検討を施行した。また新鮮凍結脳の皮質を SDS サンプルバッファーに溶解し、SDS-PAGE による電気泳動後ニトロセルロースメンブレンに転写したのち、免疫組織化学的手法と同じ抗体を用いてウェスタンブロッティングを施行した。

結 果

免疫組織化学的検討では統合失調症の前頭前野皮質の神経細胞内において $GABA_A$ 受容体の α_1 及び $\beta_{2/3}$ サブユニットの免疫反応性は正常対照群と比較して有意に増強していたが、 $\gamma_{1/3}$ サブユニットの免疫反応性に 有意な変化は認めなかった。ウェスタンブロッティングによる検討でも α_1 及び $\beta_{2/3}$ サブユニットは増加していた。一方、双極性障害群の前頭前野皮質における免疫組織化学的検討では、 α_1 サブユニットに有意な

変化を認めなかったものの、錐体神経細胞の $\beta_{2/3}$ および $\gamma_{1/3}$ サブユニットの免疫反応性は正常対照群と比較して有意に増強していた。ウェスタンブロッティングによる検討でも前頭前野皮質 $\beta_{2/3}$ および $\gamma_{1/3}$ サブユニットは有意に増加していた。

統合失調症群の前頭前野皮質における $GABA_B$ 受容体については、免疫組織化学的検討では正常対照群と比較して錐体神経細胞における $GABA_B$ 受容体 1a/b の免疫反応性の有意な低下を認め、前頭前野皮質のウェスタンブロッティングでは $GABA_BR1a$ のみ有意な低下を認めた。 $GABA_BR2$ については免疫組織化学、ウェスタンブロッティングいずれも有意な変化を認めなかった。双極性障害群では正常対照群と比較して免疫組織化学的検討で示された錐体神経細胞の免疫反応性およびウェスタンブロッティングのいずれも $GABA_BR1a$, 1b, 2 の有意な低下を認めた。

考察:

本論文は統合失調症, 双極性障害の前頭前野皮質における $GABA_A$ 受容体 α_1 , $\beta_{2/3}$ および $\gamma_{1/3}$ サブユニット, $GABA_BR1a/b$, $GABA_BR2$ サブタイプ蛋白質の変化を初めて明らかにした。これまで $GABA_A$ 受容体に関しては結合能及び *in situ* hybridization を用いた検討で増加, ないしは変化を認めないとする報告がみられたものの,各サブユニットの蛋白質については不明であった。本検討では統合失調症と双極性障害の前頭前野皮質において $GABA_A$ 受容体の各サブユニットは増加傾向を示すものが多いが,その変化のパターンは異なっており,両疾患における病因の違いを反映するもの想定された。

また $GABA_B$ 受容体に関しては統合失調症では $GABA_BR1a$ のみが減少し、双極性障害では $GABA_BR1a$, $GABA_BR1b$ 及び $GABA_BR2$ のいずれもが減少していた。以前、我々は統合失調症の海馬、内嗅領皮質および下側頭葉皮質における錐体神経細胞の $GABA_BR1$ の免疫反応性の有意な減少を報告した。本検討により統合失調症の前頭前野皮質においても $GABA_B$ 受容体の変化が存在することが明らかになった。また双極性障害における $GABA_B$ 受容体の変化についてはこれまで明らかではなかった。しかし本研究によって、双極性障害の前頭前野でも $GABA_B$ 受容体の変化が存在することが示された。そしてこの変化は本疾患の $GABA_B$ 伝達系の障害の一因と考えられた。

結 論:

- 1. 統合失調症,及び双極性障害の前頭前野皮質における GABA 受容体の変化について免疫組織化学的検 討及びウェスタンブロッティングによる検討を行った。
- 2. GABA_A 受容体に関しては統合失調症では α_1 及び $\beta_{2/3}$ が増加しており、双極性障害では $\beta_{2/3}$ および $\gamma 1$ が増加していた。
- 3. GABA_B 受容体に関しては統合失調症では GABA_BR1a が減少し、双極性障害では GABA_BR1a/b 及び GABA_BR2 が減少していた。
- 4. 両疾患の GABA 受容体の変化には相違点があり、それぞれの病因の違いを反映するものと考えられた。

審査の結果の要旨

本研究は難治性の機能性精神障害である統合失調症,双極性障害における病態解明のために γ aminobutyric acid(GABA)受容体の変化を GABA のサブユニットレベルにまで踏み込んで免疫組織化学的手法,ウェスタンブロッティング法を用いて解明した研究であり,統合失調症においては GABA_A 受容体の中では GABA_A α 1 および GABA_A β 2/3 の増加,GABA_B 受容体の中では GABA_BR1a が減少していることを明らかにした。また,双極性障害においては GABA_A 受容体の中では GABA_A β 2/3 およびの GABA_A γ 1 増加,

 $GABA_B$ 受容体の中では $GABA_BR1a$, $GABA_BR1b$, $GABA_BR2$ のすべてが減少していることを明らかにした。これらの結果は疾患の解明,新規治療法の開発の基礎となる有用な知見をもたらした価値ある論文である。よって,著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。