

論文内容の要旨

報告番号		氏名	鳥塚 通弘
Deficits in microRNA-mediated Cxcr4/Cxcl12 signaling in neurodevelopmental deficits in a 22q11 deletion syndrome mouse model			
22q11欠失症候群モデルマウスの神経発達障害には、マイクロRNAが介在する Cxcr4/Cxcl12シグナリングの欠損が寄与する			

論文内容の要旨

22q11欠失症候群は出生約5000人に一人に発生する染色体異常であり、その9割が新規発生である。以前はその身体奇形等から、口蓋帆心臓顔症候群(VCFs)、円錐動脈幹異常顔貌症候群(CAFS)、DiGeorge症候群と呼ばれていた。近年、成人に達する症例が増えた結果、高率に精神疾患、特に統合失調症を併発することが報告されている。また一部の報告によれば、統合失調症と診断された人の1-2%が22q11欠失症候群を有する可能性があることになり、注目を集めている。欠失部位には約30の遺伝子が存在し、そのいくつかは遺伝学研究で統合失調症の疾患感受性遺伝子と考えられているが、この染色体の微小欠失が果たしてどの様な機序で発病に寄与するのかはまだ不明な点が多い。今回我々は、ヒト22q11欠失症候群のモデルマウスを用いてその病態を検討した。

まず、ヒト 22q11 欠失症候群の欠失部位と相同な領域の 18 の遺伝子が欠失したモデルマウス(Df1/+マウス)を用いて解析した。ヒトの脳画像研究で報告されている海馬の萎縮について、マウス脳切片を用いて調べたところ、成体期には差が無いが幼若期の海馬歯状回が有意に小さいという所見を得た。免疫染色を用いて調べたところ、幼若期の同部位の神経幹細胞の増殖には問題は無いが、遊走に問題があることがわかった。細胞培養系も用いて細胞遊走に関与する因子についてさらに調べると、ケモカインの一種である Cxcr4/Cxcl12 シグナル系に異常があることがわかった。特に、Cxcr4 の発現が Df1/+マウスでは低下していた。このシグナル系は GABA 作動性インターニューロンの遊走にも関与していることが知られているが、Df1/+マウスにおいても幼若期大脳皮質の GABA 作動性インターニューロンの分布に異常が認められた。このシグナル系のリガンド・受容体のいずれの遺伝子も欠失部位には含まれていないため、欠失部位に存在する他の遺伝子の作用によって発現が左右されていると考えられた。いくつかの候補遺伝子をレンチウイルスベクターを用いて導入し調べると、Dgcr8 の導入によってこれら細胞の遊走能が回復した。よって次に Dgcr8 ヘテロ欠損マウスを用いて解析すると、上記の Df1/+マウスで認められた異常が再現された。これらマウスで得られた知見をヒトで確認するため、ヒト嗅神経上皮細胞を用いて調べたところ、独立したサンプルである統合失調症患者で CXCL12 の発現低下が認められ、患者群においてこのケモカインシグナル系の異常が存在することが確認された。

Dgcr8 はマイクロ RNA のプロセッシングに働く遺伝子であるため、22q11 欠失症候群の患者では、Dgcr8 の発現量低下によるマイクロ RNA の発現低下が Cxcr4 の発現低下をもたらし、発達期における細胞遊走が障害され微細な発達の遅れが生じる結果、後に統合失調症を発症する可能性が示唆された。さらにこのケモカインの異常はその他の統合失調症患者の病理にも関与している可能性が示唆された。