

文献

- 1) Doi, Y. & Minowa, M.: Soc. Sci. Med., 56 : 883-894, 2003
- 2) Saper, C. B. et al.: Nature, 437 : 1257-1263, 2005
- 3) 本多 真 & Mignot, E.: Molecular Medicine, 40 : 308-317, 2003
- 4) Honda, Y.: Clinical features of narcolepsy : Japanese experiences., in Honda, Y., Juji, T.: HLA in narcolepsy. Berlin, Springer-Verlag, pp 24-57, 1988
- 5) 高橋康郎：臨床精神医学, 34 : 23-31, 2005
- 6) American Academy of Sleep Medicine : The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. : Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois, 2005
- 7) Mignot, E.: Narcolepsy : pharmacology, Pathophysiology, and Genetics, in Kryger, M. et al.: Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, pp 761-779, 2005
- 8) Nishino, S. et al.: Ann. Neurol., 50 : 381-388, 2001
- 9) Mignot, E. et al.: Arch. Neurol., 59 : 1553-1562, 2002
- 10) Lin, L. et al.: Cell, 98 : 365-376, 1999
- 11) Chemelli, R. M. et al.: Cell, 98 : 437-451, 1999
- 12) Hara, J. et al.: Neuron, 30 : 345-354, 2001
- 13) Peyron, C. et al.: Nat. Med., 6 : 991-997, 2000
- 14) Thannickal, T. C. et al.: Neuron, 27 : 469-474, 2000
- 15) Zeitzer, J. M. et al.: J. Neurosci., 23 : 3555-3560, 2003
- 16) Yoshida, Y. et al.: Eur. J. Neurosci., 14 : 1075-1081, 2001
- 17) Mochizuki, T. et al.: J. Neurosci., 24 : 6291-6300, 2004
- 18) Dauvilliers, Y. et al.: Ann. Neurol., 56 : 905-908, 2004
- 19) Hinze-Selch, D. et al.: Neurology, 50 : 1149-1152, 1998
- 20) Okun, M. L. et al.: Brain Behav. Immun., 18 : 326-332, 2004
- 21) Arnulf, I. et al.: Sleep, 29 : 1017-1024, 2006
- 22) Scammell, T. E.: Sleep, 29 : 601-602, 2006
- 23) Dauvilliers, Y. et al.: Ann. Neurol., 56 : 382-388, 2004
- 24) Kawashima, M. et al.: Am. J. Hum. Genet., 79 : 252-263, 2006
- 25) Terao, A. et al.: Neuroscience, 137 : 593-605, 2006
- 26) Cirelli, C. et al.: Neuron, 41 : 35-43, 2004
- 27) Tomita, H. et al.: Biol. Psychiatry, 55 : 346-352, 2004
- 28) Tanaka, S. et al.: Sleep, in press

<著者プロフィール>

本多 真：1989年東京大学医学部卒。同附属病院精神神経科、東京都立松沢病院精神科を経て2001年よりスタンフォード大学医学部睡眠研究センターのMignot教授のもとに留学。ナルコレプシーの病態解明研究を開始し、'03年東京都精神医学総合研究所に着任後も研究を継続している。また非常勤として過眠症の専門外来を行っており、成果の臨床還元を目指して研究を行っている。

第5章 精神疾患の分子病態

8. 養育行動とその異常の分子神経機構

黒田公美

親が与える養育は、子どもの人格形成や種々の精神疾患への感受性に大きな影響を及ぼす。不適切養育を治療・予防するためには、養育本能を司る神経機構についての理解が必要である。げっ歯類モデルを用いた研究により、哺乳類養育行動の中核は内側視索前野（MPOA）にあると想定されている。さらに近年では、養育行動異常をきたす遺伝子変異マウスなどを手がかりに、養育行動の発現に必須の分子や細胞内シグナル伝達経路も同定されてきている。養育行動はヒトの「母性愛」にもつながる一見複雑な現象であるが、分子生物学的解析によってもアプローチ可能な研究対象であるといえる。

はじめに

早期の生育環境が子の発達に大きな影響を与えることは古くから知られている。環境のなかでも、子の主要な養育者との関係（通常は親子関係）は最も重要な要素の1つである。親子関係のさまざまな問題（親の不在、児童虐待やネグレクト）は児のうつ病、適応障害、次世代への虐待の繰り返しなどのリスクを高める可能性がある¹⁾。不適切養育を治療・予防するためには、まず養育本能を司る神経機構を明らかにしなければならない。

【キーワード&略語】

母性本能、養育行動、内側視索前野（MPOA）、FosB, ERK, CREB

CREB : cAMP response element binding protein

ERK : extracellular signal-regulated protein kinase

MPOA : medial preoptic area (内側視索前野)

PEx : pup exposure (仔への曝露/仔と同居させること)

哺乳類の仔は幼弱に生まれるため、哺乳をはじめとして身体をきれいに保つ、保温する、外敵から守るといったさまざまな親からの養育を受けなければ離乳期まで成長することができない。これらの「仔の生存の可能性を高めるような親の行動」は養育行動と総称される。養育行動はすべての哺乳類の存続に必須であることから、親の脳内で養育本能を司るメカニズムも基本的な部分は進化的に保存されていると考えられる。したがってモデル動物を用いた養育行動研究が、将来的にヒトの養育行動とその異常の解明に役立つことは十分期待できる。本稿では、げっ歯類モデルを用いた最近の研究を中心に、養育行動を制御する脳領域、分子について概説する。詳しくは成書を参照されたい^{2) 3)}。

① げっ歯類養育行動の要素と概要

マウス、ラットは1回の出産で10匹前後の仔を次々と出産し、仔に付着している羊膜や臍帯、胎盤などを取り除く（Placentophagia）。出産が終わると仔を巣の中に集め、その上にまたがって授乳し保温する。新

Molecular mechanism of mammalian parental behavior and its pathology
Kumi O. Kuroda : Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute (理化学研究所脳科学総合研究センター
精神疾患動態研究チーム)

表1 げつ歯類の養育行動の要素

養育行動の要素
巣づくり (Nest building)
新生仔に付着した胎盤・羊膜を食べる (Placentophagia)
仔を巣に集める (Retrieval, レトリービング)
仔の上にまたがって保温する (Crouching)
哺乳する (Nursing)
仔をなめてきれいにし、排泄を促進する (Licking/grooming)
巣の周辺への侵入者を攻撃する (Maternal aggression)
死んだり弱ったりした仔を食べる (Cannibalism for dead pups)
*レトリービングは測定が容易なため、養育行動の量化の指標としてよく用いられる。具体的には、マウスやラットのホームケージの巣以外の場所にまだ毛の生えていない新生仔を3匹入れ、巣に連れて行くまでの時間を測定する

生仔は未熟な状態で生まれるため、自ら動くことができず、栄養・体温調節などの点でほとんどを母親に依存している。げつ歯類の養育行動は複数の要素からなる（表1）。このような行動は妊娠中から出産直前に誘導され、少なくとも授乳中は維持される。ひとたび子育てを経験した母親マウスやラットは、他の母親の仔に対しても、未経験の同年齢のメスよりもはるかにすばやく上手に養育行動を行うことができる。この現象は「母性記憶（maternal memory）」とよばれ、少なくとも実験室系統においては自分の仔を離乳した後も何ヵ月も維持される⁴⁾。

未交配のメスやオスを新生仔と同居させる（pup exposure : PEx）と、はじめは見慣れない仔を無視したり攻撃したりといった拒否的行動をとるが、同居する期間が長くなるにつれ次第に慣れ、最終的には巣づくりし、仔を巣にまとめ（レトリービング）、その上で保温したりなめたりするようになる⁵⁾。このような、経験に誘発される母性行動類似の養育行動には系統差や性差が大きい。未交配の実験室ラットの成体メスが仔をレトリービングするようになるまでには5日ほど連続してPExを行なう必要がある。一方、多くの実験室マウスの系統では、30分ほどのPExで大部分の未交配メスがレトリービングを開始する。また、未交配の成体オスマウスがはじめての仔に接すると、数分以内に仔を噛んで傷つけたり殺したりする（喰殺、infanticide）ことが多い。しかし交配させると喰殺は抑制され、さらに交配後も母子と同居させると多くの

父親オスがレトリービングを行うようになる⁶⁾。野生種では、オスに限らずメスマウスにおいても喰殺が報告されている⁷⁾。空腹でもないのに同一種の仔を噛み殺すのは一見残酷で病的な行動と考えられがちであるが、状況的に自分の仔でないことが確実な新生仔を喰殺することは将来生まれる自らの仔の生存確率を高める可能性があり、養育行動と並ぶ適応的な行動のレバーターであると考えることができる。

2 養育本能の脳内回路と制御中枢

1) 養育本能発現に必要な脳内情報処理

養育行動発現に必要な脳内情報処理の仮説を図1に示す。この過程を便宜上、3段階に分ける。これらのどの部分が障害されても、養育行動に問題が生じる。

i) 仔の認識

まず、子どもを見たり（視覚）、泣き声を聞いたり（聴覚）、子どもに触れたり（触覚）といった知覚情報が親の脳内に入ってくる。これらの情報は統合されて、「これは子どもだ」という認識が生まれると考えられる。例えばラットにおいて、単独の知覚遮断は養育行動の発現を阻害しない⁸⁾。マウスの養育行動はラットに比べ嗅覚に依存する部分が大きく、末梢性の嗅覚遮断により初産マウスが仔を喰殺する割合が増加する。しかし経産母マウスでは正常に養育を行うことができる。

ii) 行動決定

子どもを認識したからといって必ずしもすぐ養育するわけではない。上述のように喰殺も適応的な行動の

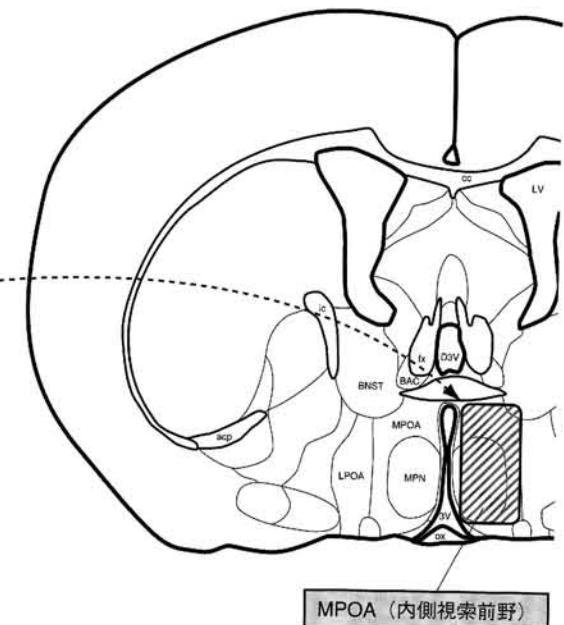
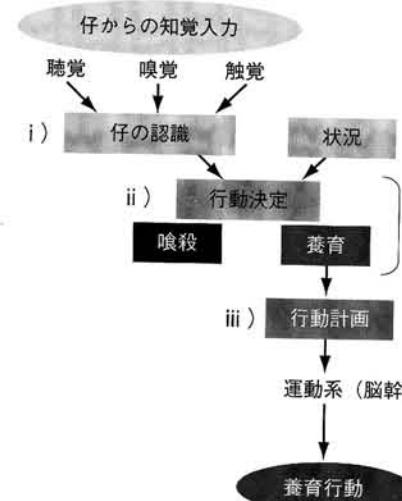


図1 養育行動に必要な脳内情報処理回路（作業仮説）とその中枢、内側視索前野（MPOA）

視索前野（preoptic area : POA）は視床下部の吻側、前交通と視交叉にはさまれた領域であり、終脳と間脳の境界部分に位置する。POAは外側部（LPOA）と内側部（MPOA、斜線部）に分けられる

レバーターである。また、キツネなど季節性繁殖をする野生動物では、繁殖期になると突然子どもの世話をやめ、巣から追い出したり攻撃したりする。したがって動物は、子どもからの情報を、自分や周囲の状況に関する情報を統合して、養育するか否か決定するのであろう。

iii) 行動計画

養育すると決めたら、次に具体的に何をするか計画する必要がある。実験的に新生仔と同居させると、子育て経験のあるC57BL/6メスマウスであれば、まず安全な場所に巣を確保することを一番に行なう。次に、仔を1匹ずつ口にくわえて巣に連れて行く。最後の1匹を巣に入れた後、もう一度ケージを1周して、全員を連れて行ったかどうか確認する。それから改めて巣に戻り、子どもが汚れていればなめて清潔にする、哺乳する、保温するなどを順次、効率よく行なう。最終的には、適切な巣材があれば、一人でいるときよりもはるかに大きく精巧な巣をつくる。母親はこの一連の行動計画に基づいて運動系を制御し、最終的な養育行動が発現すると考えられる。経験の浅いマウスでは、仔

を集めず巣の外で1匹だけを保温したり、一部の仔を巣に連れて行った後残りを放置していたり、また巣づくりの過程で仔が巣からはみ出したのに気づかないといったことも起こる。したがって養育は本能であるとはいえ、このような一連の行動をスムーズに行なうためには、ある程度経験による学習が必要なのであろう。

2) 養育行動の各段階に必要な脳領域および分子

i) 仔の認識

上述のように、ラットに比べマウスでは養育が嗅覚に依存する部分が大きい。嗅球の破壊を行うと、ラットでは出産後の母性行動は保たれるが、マウスでは大部分の個体が仔を喰殺する。嗅覚関連分子の遺伝子破壊（ノックアウト : KO）マウスでは養育行動異常をきたすことがある（例えばGolf KO）⁹⁾。

ii) 行動決定

「養育したい」という本能的欲求、特にレトリービング行動の制御を担う最も重要な領域は、内側視索前野（medial preoptic area : MPOA）（図1、斜線部）であると考えられている¹⁰⁾。その根拠は次の3点である。

①MPOAの選択的破壊や、MPOAから外側方への

線維連絡の切断は、産後ラットのレトリービングの発現・維持、PEXによる未交配ラットのレトリービング誘導のすべてを阻害する。破壊後も、体重・運動など全体的な健康への影響はほとんどない。またメスの性行動や出産は正常に行われる。

② PExによってレトリービングを行っているラット・マウスでは、行っていない個体に比べ、MPOAのニューロンに転写活性の指標であるc-FosおよびFosBの発現が有意に上昇する。

③エストロゲン、プロラクチンなど出産・授乳に重要なホルモンのレセプターがMPOAに発現しており、これらのホルモンを直接脳室内やMPOAに注入するとレトリービングが促進される。

MPOAよりも上記①～③の条件をよく満たす脳領域はほかに見つかっていない。

養育を抑止する方向に働く脳領域として、視床下部前核や腹内側核などが知られている¹¹⁾。これらの脳領域の破壊はレトリービングに要するPEXの時間を短縮させる。前核は摂食行動、腹内側核はメスの性行動などを促進する機能をもつ。親が非常に空腹なとき、また性行動が活性化されているときには、逆に養育行動が抑制されると考えれば理にかなっている。

扁桃体は情動の座であるという考え方から、母子間相互作用においてもしばしば関与が示唆される。しかしマウス、ラットのいずれにおいても扁桃体の破壊や分界条(扁桃体からの主要な出力路)の切断は養育行動を阻害せず、むしろ促進する^{12) 13)}。扁桃体(特に内側核・中心核)は新奇な仔からの知覚入力に対する忌避反応をMPOAに伝え、養育を抑制していると考えられる。

iii) 行動計画

ラットやハムスターにおいて、中隔・海馬・帯状回のいずれかの外科的破壊は養育行動を非効率的にする^{14) 15)}。すなわち、複数の巣に1匹ずつ仔を置いたり、仔をくわえて走り回ったり、いったん巣に入れた仔をまた巣から出したりといった行動を繰り返す。この場合、養育本能自体は正常であるが、巣づくりやレトリービングを正しく行うために必要な空間認識が傷害されていると考えられる。その他にも、中脳被蓋野や腹側淡蒼球などの関与も指摘されている^{16) 17)}。

3 養育行動の分子機構

紙面の関係で、3つのトピックだけをとりあげる。

表2 レトリービング異常が確認されているKOマウス

遺伝子	遺伝子産物の機能・特徴	文献番号
<i>FosB</i>	転写因子、即早期遺伝子	24
<i>ER-a</i>	エストロゲンレセプター	29
<i>CYP19</i>	エストロゲン合成酵素	28
<i>OT</i>	オキシトシン	30, 31
<i>OTR</i>	オキシトシンレセプター	32
<i>PRLR</i>	プロラクチンレセプター	27
<i>DBH</i>	ノルエピネフリン合成酵素	37
<i>PEG3/Pwl</i>	父系刷り込み遺伝子産物	34
<i>MBD2</i>	メチル化CpG結合タンパク質	33
<i>Gαq/II</i>	三量体Gタガバク質αサブユニット	35
<i>MTAP6</i>	微小管安定化タンパク質	36

1) 養育行動異常を示すKOマウス

これまでに、養育行動異常を示す多くのKOマウスが見出されている^{16) 18)}。そのうち、全般的な健康状態が悪いもの、重篤な認知障害や嗅覚異常、常同行動を示すものを除外し、比較的特異的にレトリービングなどの養育行動が障害されていると考えられる代表的なKOを表2に示す。個々のマウスについての詳述は紙面の関係で割愛するが、養育行動の障害にはいろいろなタイプがあることに言及しておきたい。例えばDBH KO母マウスは出産直後のPlacentophagiaに重篤な障害があり仔が死亡するが、いったん他の母マウスによりきれいにされ授乳されたマウスを与えられると正常に養育することができる。FosB KO母マウスはPlacentophagiaよりもむしろレトリービングに障害がある。表2にはあげていないが、nNOS KO母マウスはレトリービングに異常はなく、Maternal aggression(巣の周りへの侵入者への攻撃)が障害されている¹⁹⁾。GnRHプロモーターの発現するニューロン(中隔や視床下部に分布)特異的な*GluR-B* KO母マウスは、正常に出産するがレトリービングを行わない²⁰⁾。仔を巣の外に置くと、このKOマウスは仔を移動せず仔が置かれた場所に新しく巣をつくり直すことから、著者らは仔の位置と元の巣の場所を関連付けることができないのではないかとしている。

これらのことから、少なくともいくつかの養育行動の要素はそれぞれ独立のシグナル経路をもっていると考えられる。

2) 出産・授乳に関連するホルモンの関与

出産時の血中ホルモン動態を人工的に未産メスラットに与えると迅速なレトリービングを起こさせる^{21) 22)}。なかでも、女性ホルモンであるエストロゲン、乳汁產生を司るプロラクチン(PRL)、射乳に必要なオキシトシン(OT)が重要である。出産・授乳時にこれらのホルモンが子宮や乳腺と同時に脳にも作用して養育行動を促進するならば合理的であろう。実際、これらのホルモンレセプターはMPOAをはじめ脳にも分布しており、神経調節因子としても働いている。これらのホルモンやそのレセプターのKOでは、未交配マウスにもレトリービング障害が起こる。エストロゲンはアロマターゼによってニューロン内で前駆物質から合成され、PRLやOTは下垂体経由で末梢へ放出される以外に視床下部内へも分泌されており、未交配マウスのレトリービングにおいて血中には分泌されないが、中枢神経系内では養育行動発現に関与していると考えられる。

3) ERK - FosB シグナル伝達系の関与

FosBはKOにより養育行動異常をきたす分子として最も早く、1996年に報告された²⁴⁾。FosBはもともと転写因子c-Fosと高いホモロジーをもつとして単離された即早期遺伝子である。FosB KOマウスは生後同腹の野生型より10%ほど小さいほかは健康であり、妊娠・出産も正常であるが、レトリービングが産後メス・未交配メス・オスすべてにおいて野生型に比べ劣る²⁴⁾。野生型では、仔マウスに接することによりMPOAにc-FosおよびFosBの発現が誘導されることから、これらの分子がMPOAにおいて養育行動発現に必要な転写制御を行っていると考えられた。

そこでわれわれは、新生仔を養育しているマウスとしていないマウスのMPOAを摘出し、DNAマイクロアレイ法を用いて養育により発現が上昇する遺伝子を探索した²⁵⁾。その結果、養育しているマウスのMPOAにおいて、c-FosおよびFosBのほかに、NGFI-B, SPRY1, Radの発現が上昇していることが明らかになった(図2参照)。これらはすべて、代表的なMAPキナーゼであるERKのシグナル伝達系への関与が報告されている分子であった。そこで、ERK1/2のリン酸化(活性化)を阻害すると、はじめて仔に接する未交配マウスではレトリービングが障害され、同時にMPOAでのFosB発現が抑制された。しかし、経験を

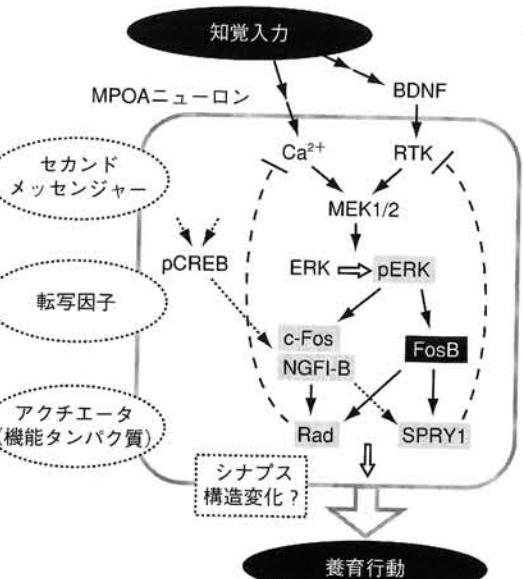


図2 養育中のマウスのMPOAニューロン内のシグナル伝達経路モデル
詳細は文献25参照

積んだ母マウスのレトリービングは影響を受けなかった。さらにレトリービングに障害のあるFosB KOマウスのMPOAでは、SPRY1とRadの発現が減少していた。以上の結果より、養育を学習する過程には、図2に示すERK - FosBシグナル伝達系が関与していることが示唆された。ERKシグナル伝達系は恐怖条件づけや水迷路学習など、記憶・学習一般とそれに伴うシナプス可塑性に重要な役割を果たすことが知られている。SPRY1, Radは図2のシグナル伝達経路にフィードバック制御を行なうほか、RadはRGKファミリー低分子量Gタンパク質としてアクチン系細胞骨格を制御し、細胞形態変化を起す機能をもつことが報告されている。したがって、養育行動の上達において他の学習過程と同様、図2のシグナル伝達経路が活性化されることでRadを介したシナプス可塑性が起こっている可能性が考えられた。

一方、NGFI-B, c-FosなどはERKリン酸化阻害やFosB KOによっても有意な発現抑制を認めなかったことから、ERK - FosB系はMPOAにおいて唯一の転写制御システムではないことも示唆された。CREB(cAMP response element binding protein)のノックダウンマウスは養育行動障害をきたすが、MPOAに

おける FosB 発現は正常であるという報告があり²⁶⁾、ERK - FosB 系とは独立に転写制御を担っている可能性が高い。

おわりに

虐待、ネグレクトといった不適切養育がどのような短期・長期的影響を子にもたらすのかについては、多くの疫学的研究が行われている。しかし、なぜ虐待してしまうのかという親側の要因については、あまり研究が行われていないのが現状である。MPOA のような小さな領域は現代の脳画像解析手法の分解能ではまだ描出が困難であるなど、ヒトを対象とした研究には多くの技術的な問題がある。一方マウスでは、養育行動の各要素を制御する分子・脳の領域が明らかになりつつある。これらの知見をもとに、将来的にはヒトにおいても分子レベルでの研究が進むことが期待される。

文献

- 1) Heim, C. & Nemeroff, C. B.: Biol. Psychiatry, 49 : 1023-1039, 2001
- 2) Krasnegor, N. A. & Bridges, R. S.: Mammalian parenting : biochemical, neurobiological, and behavioral determinants (Oxford UP, New York), pp. 502, 1990
- 3) Numan, M. & Insel, T. R.: The neurobiology of parental behavior (Springer-Verlag, New York), pp. 418, 2003
- 4) Bridges, R. S.: in Parental care : Evolution, mechanism, and adaptive significance, J. S. Rosenblatt, C. T. Snowdon, Eds. (Academic press, San Diego), pp. 215-242, 1996
- 5) Rosenblatt, J. S.: Science, 156 : 1512-1514, 1967
- 6) vom Saal, F. S. & Howard, L. S.: Science, 215 : 1270-1272, 1982
- 7) McCarthy, M. M. & vom Saal, F. S.: Physiol. Behav., 35 : 843-849, 1985
- 8) Numan, M.: in Reproduction, N. Adler, D. W. Pfaff, R. W. Goy, Eds. (Plenum Press, New York), vol. 7, pp. 537-605, 1985
- 9) Belluscio, L. et al.: Neuron, 20 : 69-81, 1998
- 10) Numan, M.: in The physiology of reproduction, E. Knobil, J. D. Neill, Eds. (Raven, New York), vol. 2, pp. 221-302, 1994
- 11) Sheehan, T. et al.: Neuroscience, 106 : 341-356, 2001
- 12) Fleming, A. S. et al.: Physiol. Behav., 25 : 731-743, 1980
- 13) Numan, M. et al.: Horm. Behav., 27 : 56-81, 1993
- 14) Fleischer, S. & Slotnick, B. M.: Physiol. Behav., 21 : 189-200, 1978
- 15) Murphy, M. R. et al.: Science, 213 : 459-461, 1981
- 16) Gammie, S. C.: Behav. Cogn. Neurosci. Rev., 4 : 119-135, 2005
- 17) Numan, M.: Behav. Cogn. Neurosci. Rev., 5 : 163-190, 2006
- 18) Leckman, J. F. & Herman, A. E.: Biol. Psychiatry, 51 : 27-43, 2002
- 19) Gammie, S. C. & Nelson, R. J.: J. Neurosci., 19 : 8027-8035, 1999
- 20) Shimshek, D. R. et al.: Mol. Endocrinol., 20 : 219-231, 2006
- 21) Rosenblatt, J. S. & Siegel, H. I.: J. Comp. Physiol. Psychol., 89 : 685-700, 1975
- 22) Bridges, R. S. et al.: Horm. Behav., 9 : 156-169, 1977
- 23) Bridges, R. S. et al.: Science, 227 : 782-784, 1985
- 24) Brown, J. R. et al.: Cell, 86 : 297-309, 1996
- 25) Kuroda, K. O. et al.: Mol. Cell Neurosci., in press, 2007
- 26) Jin, S. H. et al.: Neuroscience, 133 : 647-655, 2005
- 27) Ormandy, C. J. et al.: Genes Dev., 11 : 167-178, 1997
- 28) Matsumoto, T. et al.: J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 86 : 357-365, 2003
- 29) Ogawa, S. et al.: Endocrinology, 139 : 5070-5081, 1998
- 30) Nishimori, K. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 : 11699-11704, 1996
- 31) Pedersen, C. A. et al.: Genes Brain Behav., 5 : 274-281, 2006
- 32) Takayanagi, Y. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102 : 16096-16101, 2005
- 33) Hendrich, B. et al.: Genes Dev., 15 : 710-723, 2001
- 34) Li, L. et al.: Science, 284 : 330-333, 1999
- 35) Wettschreck, N. et al.: Mol. Cell. Biol., 24 : 8048-8054, 2004
- 36) Andrieux, A. et al.: Biol. Psychiatry, 60 : 1224-1230, 2006
- 37) Thomas, S. A. & Palmiter, R. D.: Cell, 91 : 583-592, 1997
- 38) Paxinos, G. & Franklin, K. B. J.: The mouse brain in stereotaxic coordinates (Academic Press, San Diego), 2001

<著者プロフィール>

黒田（尾崎）公美：精神科研修医→阪大院→McGill 大 Meaney 研→理研。父母や夫、加藤忠史先生のお陰でマウスと4歳児の世話を両立中です。養育や親子関係は競争が多く、親業経験も生かせる穴場的研究分野だと思います。興味のある方は kumikuroda@brain.riken.jp までご連絡下さい。余談ですが、生まれたての赤ちゃんがいたらよくにおいをかいみてください。さわやかで甘い、特別なにおいです。そのうえ、ご自分のMPOAのシナプスに変化が起こるかもしれません（検討中）。

9. 精神疾患のマウスモデル

山崎信幸, 高雄啓三, 宮川 剛

われわれは遺伝子改変マウスに対して網羅的行動テストバッテリーを行うことで、脳に発現する遺伝子の機能に関する行動レベルでの研究を行ってきた。われわれは行動テストバッテリーを用いて、カルシニューリン(CN)分子の前脳特異的ノックアウトマウスが、作業記憶の低下、活動量の亢進、社会的行動の低下、注意障害等の統合失調症様の行動異常を示すことを出した。さらに関連解析により、CN 遺伝子の特定のハプロタイプが統合失調症患者と強い相関をもつことを明らかにし、CN がかかわるシグナル伝達経路の機能異常が統合失調症の発症に関係しているという考えを提唱した。現在、統合失調症の発症のメカニズムを明らかにするために、CN が関与する各種のシグナル伝達経路/神経のメカニズムで重要な役割を果たしている分子の遺伝子改変マウスを入手して行動を調べており、すでに統合失調症様の行動異常を示す系統が複数見つかっている。

はじめに

1994年、Science誌で“Genes and Behavior”という記事が紹介された¹⁾。そのなかで Mann は“A mass of evidence –animal and human– shows that genes influence behavior, but the attempt to pin down

which genes influence which behaviors has proved frustratingly difficult”と述べている。当時の状況ではこの記述はほぼ正しかったが’89年に、遺伝子 targeting の技術がマウスに導入されたことにより状況は一変した²⁾。’92年に MIT の利根川進博士の研究室にいた Alcino Silva によって、この手法ははじめて

[キーワード&略語]

統合失調症、カルシニューリン、精神疾患モデルマウス、遺伝子改変マウス、網羅的行動テストバッテリー

BDNF : brain-derived neurotrophic factor
(脳由来神経栄養因子)

CN : calcineurin (カルシニューリン)

DARPP-32 : dopamine-and cAMP-regulated phosphoprotein

EGR : early growth response

IL-2 : interleukin-2 (インターロイキン2)

NFAT : nuclear factor of activated T cells

PP-1 : protein phosphatase-1 (タンパク質脱リン酸化酵素1)

PP2B : protein phosphatase 2B (タンパク質脱リン酸化酵素2B)

Mouse model of psychiatric disorders

Nobuyuki Yamasaki^{1) 2)} / Keizo Takao^{1) 3)} / Tsuyoshi Miyakawa^{1) 3)} : Genetic Engineering and Functional Genomics Group, Frontier Technology Center, Kyoto University Graduate School of Medicine¹⁾ / Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine²⁾ / Division of Systems Medical Science, Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University³⁾ (京都大学大学院医学研究科先端技術センター・生体遺伝子機能解析グループ¹⁾ / 京都大学大学院医学研究科脳病態講座精神医学教室²⁾ / 藤田保健衛生大学総合医科学研究所システム医科学研究部門³⁾)