

論 文 要 旨

学位論文題目：「核内受容体 PPAR α の統合失調症病態における役割と治療標的分子としての可能性」

氏名： 和田 唯奈

統合失調症は、幻覚や妄想、意欲の低下、感情の平板化、認知機能障害などを主症状とする代表的な精神疾患であるが、その病態生理に関しては多くの謎が残されている。著者らは、過去に行った脳発達期低栄養モデルマウスを用いた解析などから、異質の集団の集合体である統合失調症の中に「核内受容体 PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)、RXR (retinoid X receptor)の機能不全が示唆される群」が存在する可能性に着目し解析を行った。

まず、統合失調症患者 1,200 例について核内受容体遺伝子群 (*PPARA*, *PPARD*, *PPARG*, *RXRA*, *RXRB*, *RXRG*) のエクソンリシーケンス解析を行い、各遺伝子に機能不全をもたらすと予想される変異を探索した。統合失調症でのみ見つかри、機能不全を引き起こす可能性の高い変異として、PPAR α 分子種をコードする *PPARA* 遺伝子に、1 種類のスプライスアクセプターサイト変異、3 種類のミスセンス変異を見出した。スプライスアクセプターサイト変異について、変異を保有する患者毛根細胞由来の mRNA を RT-PCR 法にて増幅し、フレームシフトを伴うエクソンスキップが起きることを明らかにした。次に、3 種類のミスセンス変異について、転写レポーターアッセイを行い、全てのミスセンス変異体において野生型と比べて転写活性化能が低下していることを明らかにした。さらに、変異体を強制発現させた培養細胞を用いて細胞内局在解析を行い、変異体では PPAR α タンパク質の核への移行効率の障害が起こることを見出した。以上の結果は、発見した 4 変異は全て *PPARA* の機能不全を誘導することを示している。

PPARA の機能低下と統合失調症発症脆弱性の因果関係を個体レベルで明らかにするため、CRISPR/Cas9n 法を用いて *Ppara* ノックアウトマウスを作製し、表現型の解析を行った。その結果、統合失調症の中間表現型の一つとして知られるプレパルス抑制の低下、不安関連の行動評価に用いられるマーブル埋め隠し行動の亢進を認めた。また、脳の大脳皮質前頭前野の組織学的解析では、統合失調症患者の死後脳解析においても報告されているスパイン密度の低下を認めた。さらに、スパイン形態を詳細に解析した結果、成熟スパインが減少し未成熟スパインが増加していることを見出した。以上の結果から、*PPARA* 遺伝子の機能不全が統合失調症の発症リスクにつながることを推察された。

最後に、 $PPAR\alpha$ が統合失調症の治療標的となる可能性について、薬理的統合失調症モデルマウスを用いて検討した。薬理的統合失調症モデルマウス（PCP 投与マウス）に対して $PPAR\alpha$ 賦活剤であるフェノフィブラートを投与すると、PCP 投与マウスで見られるスパイン形態の異常が改善することを見出した。また、フェノフィブラートを事前投与した野生型マウスに、NMDA 受容体阻害薬である MK-801 を投与すると、MK-801 による自発活動量の亢進（すなわち、統合失調症に類似した行動変化）が減弱することを明らかにした。

以上をまとめると、本研究により、 $PPAR\alpha$ の機能不全が統合失調症の病態形成に関与することが示された。さらには、 $PPAR\alpha$ が統合失調症の治療のための新しい分子標的となり得る可能性が切り拓かれた。