

## 日本語要約⑤

Mice lacking BCAS1, a novel myelin-associated protein, display hypomyelination, schizophrenia-like abnormal behaviors, and up-regulation of inflammatory genes in the brain

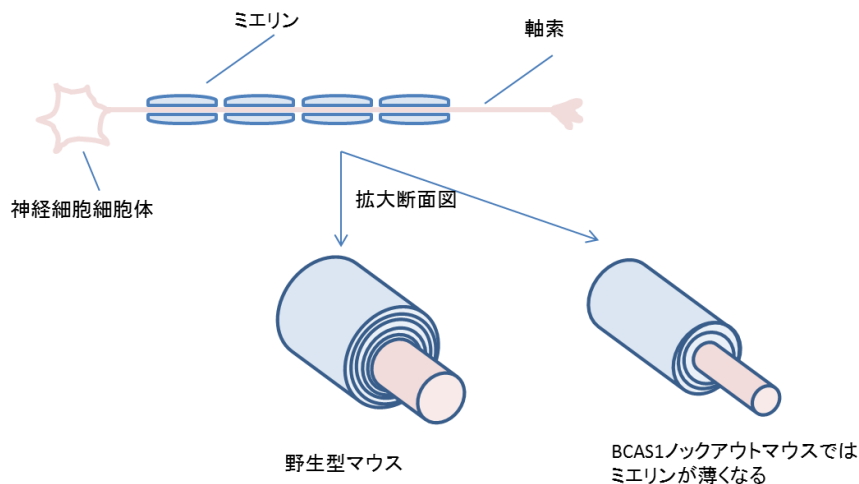
Ishimoto T., Ninomiya K., Inoue R., Koike M., Uchiyama Y., \*Mori H.

GLIA 65: 727-739, 2017

Breast carcinoma amplified sequence 1 (BCAS1) は、名前とは似つかず脳内で発現している蛋白質です。いくつかのグループがこの蛋白質を別々に発見していましたが、その生体内での役割は不明でした。今回の報告では、このBCAS1蛋白質を発現しないマウス（ノックアウトマウス）を作製することでその役割を探ることを目的としました。ノックアウトマウスはほとんど野生型マウスと見分けがつかず、健康に成長繁殖しますが、詳細に解析を進めると、野生型マウスと異なった点が3つほど見つかりました。それらを以下に示します。

（結果1）脳内のミエリンが薄くなる。

神経細胞は、軸索と呼ばれる繊維を遠くに投射して、情報を他の細胞へ伝達します。軸索はミエリンと呼ばれる膜構造に覆われることによって、高速で正確な情報伝達を可能にしています。BCAS1のノックアウトマウスでは、このミエリンが薄くなっていることが分かりました。BCAS1はミエリンを構成するオリゴデンドロサイトという細胞に発現していることも併せて明らかになったことから、BCAS1がなくなったことでミエリンに異常をきたしたものと考えられます。ミエリンが薄くなることで、高速で正確な神経伝達が阻害されている可能性があります（図1）。



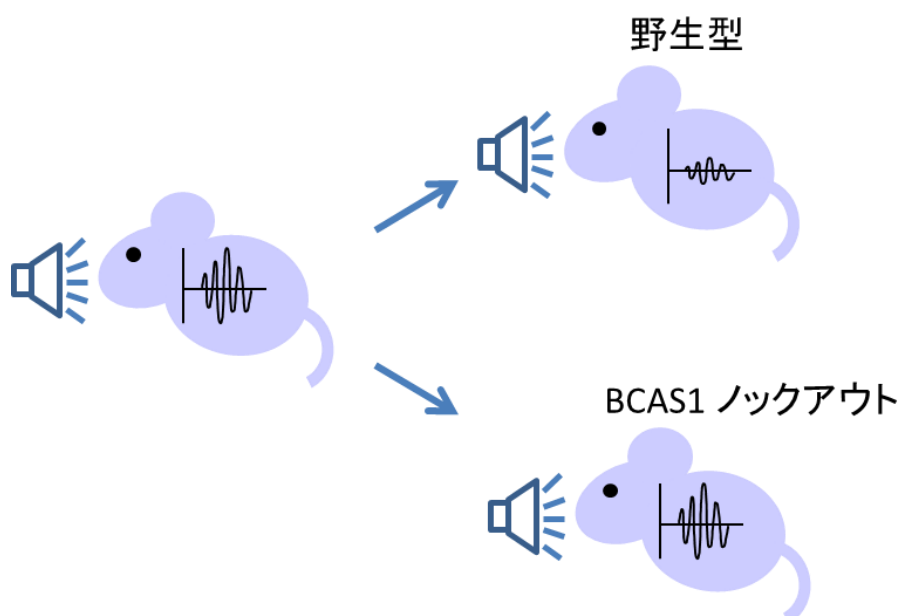
（図1）BCAS1ノックアウトマウスのミエリンは野生型に比べて薄いことが明らかになった。

### （結果 2）炎症関連遺伝子の発現増加

S100a8, s100a9 といった炎症に関連すると考えられる遺伝子の発現が BCAS1 ノックアウトマウスでは上昇するということが分かりました。これは BCAS1 ノックアウトマウスの脳内で炎症が起きている状態であることを示します。

### （結果 3）行動異常

プレパルスインヒビション (PPI) という、繰り返しの音刺激に対する反応を調べるテストは、統合失調症の症状を調べることができるテストです。通常野生型マウスは連続した 2 回目の音に対して驚愕反応の減弱を示しますが、BCAS1 ノックアウトマウスでは 2 回目の音に対しても驚愕反応を示しました。このことは BCAS1 ノックアウトマウスは統合失調症様の症状を示すということを意味します (図 2)。



(図2)音を2回続けてマウスに聞かせると、2回目の音に対する驚愕反応は、野生型マウスでは通常弱くなるが(プレパルスインヒビション)、BCAS1ノックアウトマウスでは2回目の音に対しても強い驚愕反応を示すことが分かった。この行動は、統合失調症様症状と考えられる。

以上の事柄をまとめると、BCAS1 ノックアウトマウスではミエリンの異常、脳内での炎症が起きることで、統合失調症様症状を誘導していると考えられます。実は BCAS1 ノックアウト以外にもミエリン異常や炎症を引き起こすモデルマウスは報告があり、同じくそのマウスが統合失調症様の症状を示すことから、統合失調症様症状の発症メカニズムの大部分を共有しているものと考えられます。今後同様の症状のモデルマウスをさらに詳細に解析することで、統合失調症の

発症メカニズムの解明に近づくことが期待されます。