

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19714

研究課題名(和文)統合失調症のprimary cilia病態の解明

研究課題名(英文) Investigation of primary cilia pathology in schizophrenia

研究代表者

塩飽 裕紀(Hiroki, Shiwaku)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：90747502

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では新規の統合失調症の病態仮説としてprimary cilia病態を検証した。phencyclidine、MK-801、Methamphetamineの投与による統合失調症モデル動物で複数のprimary cilia関連遺伝子が総じて、特定の脳部位においてprimary ciliaの機能が低下する方向に変化していることを見出した。それに関連した形態学的なprimary ciliaの変化や、下流のシグナルカスケードの変化を見出した。特にこれらはNMDA受容体の機能低下との関連があり、統合失調症のNMDA受容体機能低下とprimary cilia病態の関連が示唆される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of psychotomimetics, phencyclidine, MK-801 (dizocilpine), and methamphetamine, on morphological and molecular indices in the rodent brain. The brain region-selective modulation of primary cilia was observed by gene expression analysis and immunohistochemical analysis. These findings were linked to NMDAR hypofunction. NMDAR hypofunction-induced dysregulation of primary cilia could be involved in the pathophysiology of schizophrenia.

研究分野：精神神経薬理学

キーワード：統合失調症 primary cilia NMDA受容体 精神疾患

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は全人口の約 1%が罹患するまれではない慢性の精神疾患である。現在の統合失調症の主たる治療薬である抗精神病薬は D2 受容体阻害薬・5-HT₂ 受容体阻害薬を基盤としている。これらの受容体のアゴニストは陽性症状と類似した症状を呈することと総合して、統合失調症のドパミン病態・セロトニン病態として提唱されている。また NMDA 受容体阻害薬の PCP やケタミンは陽性症状様の症状と共に陰性症状様の症状も呈し、また統合失調症のゲノム解析からグルタミン酸シグナルの異常が示唆されていることなどと併せて、NMDA 受容体病態も提唱されている。その他にも神経病理学的所見や遺伝子改変動物の所見から GABA 病態も提唱されている。統合失調症の病態ではこれらが複雑に絡み合ってさまざまな症状を呈すると考えられるが、これらをターゲットにした治療薬では統合失調症の治療が不十分であることは、上述の難治例や陰性症状、認知機能低下を鑑みれば明らかであり、さらなる病態解明にもとづいた治療戦略の創出が必要である。

Primary cilia は神経細胞を含む多くの細胞表面から細く突き出した突起構造である。Primary cilia 関連遺伝子の先天異常により、知的障害を伴う Joubert 症候群、Bardet-Biedl 症候群、Meckel-Gruber 症候群などの先天性全身疾患(ciliopathy)が生じることが知られている。また神経細胞の primary cilia にはソマトスタチン受容体 (SSTR3) やセロトニン受容体 (5-HT₆ receptor) が局在している。これらの受容体の遺伝子改変動物が認知機能障害を呈することが確認され、神経科学領域での primary cilia の研究が注目を集めつつある (Guemez-Gamboa et al. 2014)。さらに Primary cilia と統合失調症を関連づける知見も複数報告されつつある。例えば

Joubert 症候群の原因遺伝子である AHI1 は統合失調症との関連が繰り返し指摘されている 6q 染色体に位置し、自閉症や統合失調症との関連が指摘されている (Alvarez et al. 2008, Torri et al. 2010)。また、一部の神経細胞では D2 受容体が primary cilia に集積している (Iwanaga et al. 2011) ことや、統合失調症のリスク遺伝子である DISC1 の発現量を株化細胞で低下させると D1、D2、D5 受容体が primary cilia に集積する (Marley et al. 2010) ことが報告され、ドパミン病態と primary cilia 病態との関連も示唆される。また、統合失調症のリスク遺伝子を株化細胞で knock-down すると primary cilia の長さが変化すると報告もある (Marley et al. 2012)。

しかし、これまで統合失調症の病態モデル動物や統合失調症患者で primary cilia 病態を解析した研究は皆無であり、上述のように統合失調症と primary cilia の関係を総論的に指摘する文献もほとんどない。そこで本研究では「primary cilia 病態が統合失調症の認知機能低下につながる」との仮説を立てて研究を行った。

2. 研究の目的

本研究では統合失調症の動物モデルを利用して、primary cilia の分子細胞生物学的解析を行い、統合失調症の primary cilia 病態を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

phencyclidine、MK-801、Methamphetamine の投与による統合失調症モデル齧歯類を解析した。primary cilia 関連遺伝子の発現量解析として定量 RT-PCT を用いた。また統合失調症モデル齧歯類の脳切片を用いて primary cilia の形態解析を免疫組織化学的手法により行った。また経過の中で発見された、新規 primary cilia 関連遺伝子をクローニングし EGFP 融合タンパクを作り、培養細胞による

解析を行った。

4. 研究成果

Primary cilia 関連遺伝子の発現量の解析から特定の脳領域で複数の primary cilia 関連遺伝子が変化していることを見出した。特にそれらの変化は NMDA 受容体阻害薬で顕著であった。遺伝子発現変化はいずれも primary cilia の機能低下につながる方向であった。この結果に一致して、その脳領域の primary cilia の形態変化も見られた。Primary cilia の下流のシグナルカスケードとして beta-catenin 系を調べたところ、上述の脳領域に一致して上述の発見に矛盾しない変化が見られた。NMDA 受容体の機能低下からこれらの primary cilia 病態がみられることから、統合失調症の NMDA 受容体仮説の下流に primary cilia 病態があることが示唆された。これらに関して現在論文投稿中である。また解析の過程で、これまで知られていない新規 primary cilia 関連遺伝子を発見し、現在細胞生物学的・生化学的解析を行っている。この遺伝子も統合失調症に関連する可能性がある遺伝子であり、新たな primary cilia 病態への展開が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1. Shiwaku H, Kimura Y, Narushima K, Matsuda H, Nishikawa T. Unilateral Atonia and Asymmetric Cholinergic Dysfunction in Ross Syndrome. Biol Psychiatry. 2017 May 3. In press. (査読有り)

2. 塩飽裕紀, 西川徹 統合失調症の分子機序という視点で今後の薬物治療展開を考える 臨床神経薬理 2016 年 19(10) 1403-1410 (査読有り)

3. 塩飽裕紀 神経変性疾患・精神疾患・神経発達障害の共通病態 お茶の水医学雑誌 2016 年 64 巻 : 121-130 (査読有り)

4. Shiwaku H, Masaki H, Yasugi D, Narushima K. Am J Psychiatry. A Case of a Depressed Patient With Major Titanium Cranial Base Reconstruction Successfully Treated by ECT. 2015 Oct;172(10):1024-5. (査読有り)

5. Ito H*, Shiwaku H*, Yoshida C*, Homma H, Luo H, Chen X, Fujita K, Musante L, Fischer U, Frints SG, Romano C, Ikeuchi Y, Shimamura T, Imoto S, Miyano S, Muramatsu SI, Kawauchi T, Hoshino M, Sudol M, Arumughan A, Wanker EE, Rich T, Schwartz C, Matsuzaki F, Bonni A, Kalscheuer VM, Okazawa H. In utero gene therapy rescues microcephaly caused by Pqbp1-hypofunction in neural stem progenitor cells. Mol Psychiatry. 2015 Apr;20(4):459-71. * equal contribution (査読有り)

6. Shiwaku H, Okazawa H. Impaired DNA damage repair as a common feature of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. Curr Mol Med. 2015;15(2):119-28. (査読有り)

[学会発表](計 5 件)

1. 塩飽裕紀, 西川徹 ROSS 症候群における中枢神経系のアセチルコリン病態と精神症状 第 9 回 CBIR シンポジウム 2017 年 2 月 11 日 東京医科歯科大学(東京都文京区)

2. 塩飽裕紀, 西川徹 統合失調症における GABA 神経細胞に蓄積する DNA ダメージ 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会 2016 年 9 月 8 日-9 月 10 日 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

3. 塩飽裕紀, 西川徹 統合失調症の primary cilia 病態の解析 第 8 回 CBIR シンポジウム 2016 年 2 月 10 日 東京医科歯科大学(東京都文京区)

4. 塩飽裕紀、西川徹 統合失調症の primary cilia 病態の解析 第 37 回日本生物学的精神医学会 2015 年 9 月 26 日 タワーホール船堀(東京都江戸川区)

5. 塩飽裕紀、正木秀和、安来大輔、成島健二 がん患者及びチタン製人工頭蓋骨患者への ECT の適応 第 111 回日本精神神経学会学術総会 2015 年 6 月 4 日～6 月 10 日 大阪国際会議場 (大阪府北区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩飽 裕紀

東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：90747502

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()