

令和 3 年 10 月 18 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21622

研究課題名(和文)精神疾患の病態生理に關与する機能性脂質の探索・同定

研究課題名(英文)Exploration and Identification of schizophrenia related lipid molecules

研究代表者

島本 知英(Shimamoto, Chie)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：90755117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、統合失調症モデルマウスの脳の脂質解析の結果をヒントに、ヒト死後脳の脂質定量解析及び遺伝子発現解析を行い、統合失調症の病態と脂質との関係解明を目指した。その結果、統合失調症患者死後脳(脳梁部位)では、特定の脂肪酸側鎖をもつリン脂質やスフィンゴ脂質などの組成が変動しており、それらの生合成代謝に關与している可能性が高い脂質生合成代謝関連遺伝子及び転写因子の遺伝子発現変動がみられることが判明した。これらのことから、統合失調症患者の脳梁でみられる病態に特定の脂質生合成代謝異常が關与している可能性が高まった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代表的な精神疾患の一つである統合失調症は現存の治療法で完治が困難であることから、新規予防・診断・治療法の開発が強く求められている。近年、統合失調症の病態生理と脂質(特に脂肪酸)との関連性が注目されているが、その具体的なメカニズムについては不明なままである。そこで本研究では、1)モデルマウスの脳の脂質解析、2)ヒト死後脳の脂質定量解析及び遺伝子発現解析を行い、統合失調症の病態と脂質との関係解明を目指した。解析の結果、一部の統合失調症患者の脳梁でみられる病態に特定の脂質生合成代謝異常が關与している可能性が高まった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we hypothesized that abnormal lipid homeostasis is involved in the pathology of schizophrenia.

First, we analyzed the mouse model (Fabp7 KO mouse) using imaging mass spectrometry. We found that they showed tended to have an altered abundance in some kinds of phospholipids in the schizophrenia-related brain regions. Next, we performed lipid analysis using liquid chromatography and gene expression analyses using the postmortem corpus callosum from schizophrenics and unaffected controls. We identified lipid combinations associated with schizophrenia and found that low expression levels of lipid metabolism-related genes and their potential upstream transcription factors in schizophrenia.

Our findings suggest the possibility that abnormal lipid synthesis/remodeling may be molecular underpinnings for the corpus callosum abnormalities reported in schizophrenia.

研究分野：分子生物学

キーワード：統合失調症 死後脳 脂質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

代表的な精神疾患の一つである統合失調症は現存の治療法で完治が困難であることから、新規予防・診断・治療法の開発が強く求められている。統合失調症は複数の遺伝的要因と環境要因が複雑に関与し発症すると考えられているが、近年、統合失調症の病態生理との関連性が示唆されている因子の一つとして脂質（特に脂肪酸）が注目されている。しかし、現段階では、どの脂質分子がどのように統合失調症の病態に関与しているのか、詳細なメカニズムは不明である。研究代表者はこれまでに、脂肪酸を細胞内で運搬する働きを担う脳型脂肪酸結合タンパク質（Brain-type Fatty Acid Binding Protein: FABP7）の質的量的変化が精神疾患の病態に関与する可能性を見出した。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまでに FABP7 が統合失調症の病態に関与している可能性を見出しているが、具体的にどの脂質代謝経路の異常が病態に関連しているのかは不明なままである。本研究では病態モデル動物として *Fabp7* 遺伝子欠損 (KO) マウス (精神疾患関連行動異常を示す) を採用し、疾患関連脂質の同定及びそれらの異常がみられる脳部位の特定を目指した。そして、最終的にヒトサンプル (死後脳) を用いた研究に発展させ、統合失調症の病態の根底にある脂質関連パスウェイの解明にチャレンジした。

3. 研究の方法

(1) イメージング質量分析法 (Imaging mass spectrometry: IMS) を用いた統合失調症モデルマウスの脳の脂質分布・組成解析: IMS は飛行時間型質量分析法で得たスペクトル情報と、測定ポイントの位置情報をもとに、標的分子の分布と量をイメージとして表示する手法である。マウス (野生型及び *Fabp7* KO) の脳の脂質組成・分布情報を IMS で測定・解析することで、対照と比較して KO マウスで変化する脂質を探索した。解析には、前頭連合野・脳梁など統合失調症との関連が示唆されている領域を含む coronal 切片を用いた。

(2) 液体クロマトグラフ質量分析器 (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry: LC-MS) を用いたヒト死後脳脳梁部位の脂質解析: ヒト死後脳脳梁部位 (モデルマウスで脂質変動がみられた脳領域) のサンプル (統合失調症 15 例、健常対象群 15 例) から脂質を抽出し、LC-MS で約 120 種の脂質の定量を行った。

(3) ヒト死後脳を用いた遺伝子発現解析: 死後脳脳梁部位でみられる脂質の変動は FABP7 の変化だけでは説明できなかったため、脂質生合成代謝に関わるタンパク質をコードする遺伝子にも視野を広げ、拡大サンプル (死後脳脳梁部位: コントロール 92 例、統合失調症 95 例) を用いて定量 RT-PCR をおこなった。さらに、発現変動がみられた遺伝子については、上流に位置する転写因子を *in silico* で予測し、それらの遺伝子発現解析 (定量 RT-PCR) も行った。

4. 研究成果

(1) IMS を用いた統合失調症モデルマウスの脳の脂質分布・組成解析: *Fabp7* KO マウスの脳では、疾患との関連が報告されている脳領域 (前頭葉と脳梁) において、特定の脂肪酸側鎖をもつリン脂質やスフィンゴ脂質の含量が対照群と比較して低い傾向を示すことが分かった。

(2) LC-MS を用いたヒト死後脳脳梁部位の脂質解析: 統合失調症患者死後脳 (脳梁部位) では、特定の脂肪酸側鎖をもつリン脂質やスフィンゴ脂質などの組成が変動していることが判明した。また、脂質解析の結果のデータをもとに多変量解析を行ったところ、一部の統合失調症患者を 1 つのクラスターとして分類することができた。このクラスターに分類された患者群は、脂質が何らかのかたちで病態に関与している一群である可能性が高いと考えられる。

(3) ヒト死後脳を用いた遺伝子発現解析: 統合失調症患者の脳梁では、脂質生合成代謝関連遺伝子の発現量が有意に低下していること、 の上流に位置する可能性が高い転写因子の発現変動がみられることが判明した。

(1) ~ (3) の結果から、統合失調症患者の脳梁でみられる病態に特定の脂質生合成代謝異常が関与している可能性が高まった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

Shimamoto-Mitsuyama C, Ohnishi T, Balan S, Ohba H, Watanabe A, Maekawa M, Hisano Y, Iwayama Y, Owada Y, Yoshikawa T: ' Evaluation of the role of fatty acid-binding protein 7 in controlling schizophrenia-relevant phenotypes using newly established knockout mice ', *Schizophr Res.*, doi: 10.1016/j.schres.2019.02.002 (Epub ahead of print) (2019) (査読有)

Maekawa M, Ohnishi T, Balan S, Hisano Y, Nozaki Y, Ohba H, Toyoshima M, Shimamoto C, Tabata C, Wada Y, Yoshikawa T: 'Thiosulfate promotes hair growth in mouse model', Biosci Biotechnol Biochem., 83(1):114-122, 2019 (査読有)

Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balan S, Ohba H, Hisano Y, Nozaki Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Iwamoto K, Bundo M, Osumi N, Takahashi E, Takashima A, and Yoshikawa T: 'Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes', Translational Psychiatry, 7(9): e1229. 2017 (査読有)

Ohnishi T, Miura I, Ohba H, Shimamoto C, Iwayama Y, Wakana S, Yoshikawa T: 'A spontaneous and novel Pax3 mutant mouse that models Waardenburg syndrome and neural tube defects', Gene 607; 16-22, 2017 (査読有)

Balan S, Yamada K, Iwayama Y, Hashimoto T, Toyota T, Shimamoto C, Maekawa M, Takagai S, Wakuda T, Kamenno Y, Kurita D, Yamada K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Yoshikawa T: 'Comprehensive association analysis of 27 genes from the GABAergic system in Japanese schizophrenia patients', Schizophrenia Research, 185:33-40, 2017 (査読有)

Ebrahimi M, Yamamoto Y, Sharifi K, Kida H, Kagawa Y, Yasumoto Y, Islam A, Miyazaki H, Shimamoto C, Maekawa M, Mitsushima D, Yoshikawa T, Owada Y: 'Astrocyte-expressed FABP7 regulates dendritic morphology and excitatory synaptic function of cortical neurons', Glia 64: 48-62, 2016 (査読有)

〔学会発表〕(計 5 件)

島本知英、前川素子、大西哲生、豊田倫子、岩山佳美、大和田祐二、吉川武男、「統合失調症と脂肪酸結合タンパク質」第 91 回日本生化学大会、京都、9 月(2018)

Chie Shimamoto, Kayoko Esaki, Tetsuo Ohnishi, Motoko Maekawa, Yoshimi Iwayama, Shabeesh Balan, Brian Dean and Takeo Yoshikawa, 'Altered fatty acid composition of phospholipids in the corpus callosum of patients with schizophrenia', CINP2018, Vienna, June (2018)

島本 知英、江崎 加代子、岩山 佳美、大西 哲生、前川 素子、豊島 学、吉川 武男、「統合失調症の病態と脳梁における脂質変動との関係解明」第 13 回日本統合失調症学会、徳島、3 月(2018)

島本 知英、大西 哲生、江崎 加代子、前川 素子、渡辺 明子、豊島 学、杉山 栄二、大和田 祐二、瀬藤 光利、吉川 武男、「質量分析法を用いた統合失調症関連脂質の探索」第 12 回日本統合失調症学会、P1-1、鳥取、3 月(2017)

島本 知英、大西 哲生、江崎 加代子、前川 素子、渡辺 明子、豊島 学、杉山 栄二、大和田 祐二、瀬藤 光利、吉川 武男: イメージング質量分析法を用いた統合失調症関連脂質の探索, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2P-0098, 横浜, 12 月(2016)

〔図書〕(計 1 件)

吉川武男、島本知英、和田唯奈、「統合失調症はどこまで理解できているか」『ここまでわかった! 脳とこころ(加藤忠史編)』、日本評論社、pp110-116、2016(査読なし)

〔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:
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:

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：大西 哲生

ローマ字氏名：Tetsuo Ohnishi

研究協力者氏名：前川 素子

ローマ字氏名：Motoko Maekawa

研究協力者氏名：岩山 佳美

ローマ字氏名：Yoshimi Iwayama

研究協力者氏名：Shabeesh Balan

研究協力者氏名：江崎 加代子

ローマ字氏名：Kayoko Esaki

研究協力者氏名：渡邊 明子

ローマ字氏名：Akiko Watanabe

研究協力者氏名：大羽 尚子

ローマ字氏名：Hisako Ohba

研究協力者氏名：豊田倫子、

ローマ字氏名：Tomoko Toyota

研究協力者氏名：Brian Dean

研究協力者氏名：吉川 武男

ローマ字氏名：Takeo Yoshikawa

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。