

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03320

研究課題名(和文)統合失調症におけるヒストンメチルトランスフェラーゼSETD1Aの役割の解明

研究課題名(英文)Deciphering the role of histone methyltransferase Setd1a in schizophrenia

研究代表者

向井 淳(Mukai, Jun)

筑波大学・プレジジョン・メディシン開発研究センター・教授

研究者番号：70263019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症と最も強固な因果関係を持つ遺伝子の一つSETD1Aは、ヒストンメチル化酵素をコードし、ヒストンをメチル化し、転写を制御する。その標的遺伝子は統合失調症のリスク遺伝子座に濃縮されることを明らかにした。また、Setd1aの転写制御ネットワークを標的としたエピジェネティックなモジュレーター薬の使用によって、疾患マウスモデルの認知機能障害が改善されることを明らかにした。これらの発見は、神経細胞転写制御ネットワークの制御因子のエピジェネティックな状態を変更する直接および間接的な治療戦略が、統合失調症の認知機能や神経回路の障害を克服できる可能性があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

【学術的意義】クロマチン制御因子としてのSetd1a機能を明らかにし、その標的が統合失調症リスク遺伝子座に濃縮されることを示した。Setd1a機能の成人期での回復を目的とする遺伝学的介入と、薬理的介入の両方によって、Setd1a欠失脳における特定の認知および神経回路の障害を克服できることを実証した。この結果は正常な作業記憶に関する神経回路において、Setd1a機能の持続的な発現が必要とされることと、障害された神経回路が可逆的であることを示した。【社会的意義】本研究の成果をきっかけに、Lsd1阻害薬の臨床試験が開始された。世界初の統合失調症に対する認知機能障害改善薬としての承認が期待される。

研究成果の概要(英文)：SETD1A, one of the genes with the strongest causal relationship to schizophrenia, encodes a histone methyltransferase that methylates histones, and regulates their transcription. Its target genes are enriched at risk loci for schizophrenia, and the use of epigenetic modulator drugs targeting the transcriptional regulatory network of Setd1a ameliorated cognitive dysfunction in a mouse model of the disease. These findings indicate that direct and indirect therapeutic strategies that alter the epigenetic status of regulators of neuronal transcriptional regulatory networks have the potential to overcome cognitive function and neuronal circuitry deficits in schizophrenia.

研究分野：神経科学 精神医学

キーワード：統合失調症 エピゲノム ヒストンリモデリング ヒストンメチレーション SETD1A 22q11.2欠失症候群 神経発達障害 クロマチン

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、陽性症状、陰性症状および認知機能障害によって定義される深刻な精神疾患である。生涯有病率は 1%前後と推定され、公衆衛生上の重大な損失及び負担となる。認知機能障害は、生涯に渡って持続し、長期の治療によっても効果は限定的である。認知機能の核となる作業記憶の障害は、推論や認識、意思決定等に深刻な影響を与え、日常生活に重大な支障を来す。現在、認知機能障害に対する承認された治療薬は無く、革新的な治療法の開発が求められている。

最近の大規模な GWAS (Genome-Wide Association Study) 解析等のゲノム研究により、統合失調症のリスクをもたらす common variants、copy number variants (CNVs) による特定の遺伝的要因が明らかになり、統合失調症の遺伝率の一部を説明できるリスク遺伝子座 (genetic risk loci) が同定された。GWAS リスク遺伝子座の約 90% がゲノムのノンコーディング領域内に位置しており、遺伝子発現の時空間制御に必要なプロモーターやエンハンサーなどのシス制御エレメント (cis-regulatory element) の機能不全によって、疾患発症に関連する可能性が示唆された。

多くのシス制御エレメントは DNA のメチル化によって化学的に修飾され、遺伝子発現を変化させる。統合失調症患者の死後脳の研究では、DNA メチル化レベルが変化した 2000 以上の CpG 部位 (シス制御エレメントに多い) が特定され、統合失調症のリスク遺伝子座に有意な濃縮を示した。出生前から出生後の発達時に強固な DNA メチル化変化を起こす CpG が多く含まれていたことから、発症メカニズムの神経発達期の重要性が示唆された。

DNA メチル化に加えて、遺伝子プロモーター、エンハンサー、リプレッサーなどのシス制御エレメントに関連するヒストンメチル化およびアセチル化を含むヒストン修飾が、患者死後脳において解析され、統合失調症のリスク遺伝子座に有意な濃縮を示した。以上のような DNA メチル化やヒストンの修飾のようなエピジェネティックな機能が統合失調症の遺伝的リスク構造に関連しているという事実は、エピゲノムの制御機構の障害、すなわち、統合失調症患者の脳組織における特定の遺伝子の発現変化や、転写制御の乱れにつながるクロマチン構造及び機能の変化が病態生理における重大な要因と成り得ることを示唆する。

我々のグループは WES (Whole Exome Sequence) によって、ヒストンメチルトランスフェラーゼをコードする *SETD1A* 遺伝子の *de novo* loss of function (LoF) rare variant を同定し、統合失調症リスクにおけるクロマチン制御因子の関与を初めて明らかにした。*SETD1A* は、ヒストン 3 リジン 4 残基 (H3K4) をメチル化する (図 1A)。H3K4 メチル化はクロマチン構造に影響を与える不可欠な要素であり、DNA アクセシビリティの変化を介して遺伝子発現を調節する動的プロセスであり、エンハンサーやアクティブに転写されるゲノム遺伝子座のプロモーターに広く関与する。リジンのメチル化の 3 つの状態、mono- (me1)、di- (me2)、および tri-methyl (me3) グループは、クロマチン再構成の過程に複雑さを与え、H3K4me1 はエンハンサーの特徴であり、H3K4me2/3 は活発に転写される遺伝子のプロモーターであることを示す。発達中の神経系におけるこのメチル化マークの機能と調節は完全には理解されておらず、脳におけるクロマチン調節のダイナミクスは、中枢神経系の発達と機能に不可欠であり、神経エピジェネティクスの新たな分野の焦点である。

精神障害 (統合失調症、双極性障害、大うつ病) の大規模なゲノムワイド関連解析 (GWAS) データにおける 4,939 の生物学的経路の中で、H3K4 メチル化は、最も強い統計学的リスクを示す。これら common variants に対し、H3K4 メチル化を触媒するメチル化酵素 (lysine methyltransferase: KMT) と脱メチル化酵素 (lysine demethylase: KDM) の機能喪失 (LoF) 変異は、*KMT2A* (Wiedmann-Steiner syndrome)、*KMT2D* (Kabuki syndrome) において常染色体優性遺伝による重度の神経発達障害を起こし、*KMT2C* (Kleefstra syndrome)、*KMT2E* (O'Donnell-Luria-Rodan syndrome) における *de novo* LoF rare variant は自閉症の発症リスクと関連する (図 1A)。この特定の生物学的経路において、common variants および rare variants の両方の変異体が集約するという事実は、精神障害の病因に対する H3K4 メチル化の重要性を強調する。

複雑で高度に多遺伝子的な遺伝学的構造を持つ統合失調症は、遺伝的危険因子を脳機能に関連づけることを困難にし、これまで動物でモデル化できる明確な単一遺伝子症候群を欠いていたが、*de novo* LoF rare variant の分析は、個人のリスクに大きな影響を及ぼす複雑な特性の遺伝子機能を理解するための強力なアプローチとなり、*Setd1a*^{+/-} マウスは、統合失調症の認知機能障害のメカニズムに対するエピゲノムモダリティと空間的ゲノム構成の定量的ための優れたモデルになる。

2. 研究の目的

本研究は、H3K4 メチル化の異常によるクロマチン制御の破綻が、どのようにいつ/どこで/どの脳内の遺伝子発現に影響を与え、統合失調症の認知機能異常に関する疾患特有の神経回路を形作るのか、を解明することを目的とする。さらに患者の認知機能異常の核である作業記憶欠失に対する薬物治療の標的として、ヒストン脱メチル化酵素を同定し、その阻害薬を探索する。これらの薬理的介入がニューロンのクロマチン状態及び、遺伝子発現にどの様に影響するかを調べ、統合失調症関連遺伝子として特定のゲノム標的セットを同定し、個別化医療における遺伝子診断と治療方針の決定、さらに創薬に展開するための基礎研究を行う。

3. 研究の方法

(1) *Setd1a*^{+/-}マウスの生物学的表現型と、TAM誘導性 *Setd1a* 発現の還元によるレスキュー実験

① 神経細胞の解剖学的、機能的表現型の調査
 神経細胞の樹状突起、スパイン、軸索の形態学的表現系を調査し、また、電気生理学的解析や Ca²⁺イメージングによる皮質アンサンブルを測定し、神経細胞の機能的接続性を調査した。

② 認知行動解析 不安(open field)、社会性記憶(3-chamber)、恐怖記憶(fear-conditioning)、作業記憶(non-match to sample T-maze task)の各認知行動解析を実施した。また、異なる発達段階で *Setd1a*^{+/-}: *R26FlpoERT*^{+/-}マウスを使って TAM 誘導性に *Setd1a* の発現をレスキューし、作業記憶に対する影響を解析した。

(2) *Setd1a* に関するエピゲノム解析

① ChIP-Seq による *Setd1a* の標的分子の探索

② *Setd1a* と協調する転写因子の探索 *Setd1a* による ChIP-Seq のモチーフ検索や、候補転写因子の ChIP-Seq との重複などから、部位特異的な転写因子を同定し、*Setd1a* による転写制御のメカニズムを解析した。

③ RNA-Seq *Setd1a*^{+/-}マウスの遺伝子発現変化について解析を行った。

(3) *Setd1a* 酵素活性と拮抗するリジン脱メチル化酵素の同定と、その阻害剤の探索

Setd1a ハプロ不全による作業記憶欠失の改善を目的に、*Setd1a* 酵素活性に拮抗する可能性を持つ脱メチル化酵素 (KDM) の特異的阻害薬をスクリーニングした。一次スクリーニングとして、*Setd1a*^{+/-} 皮質ニューロンの初代培養で観察された軸索表現型を利用した (図 1D)。二次スクリーニングとして、作業記憶欠失を元に戻すことができるかどうかを T 迷路試験を用いて解析した (図 1E)。

4. 研究成果

(1) *Setd1a*^{+/-}マウスの生物学的表現系解析

Setd1a をノックアウト(KO)したマウス *Setd1a*^{+/-} は、神経細胞軸索の分岐数減少やスパインの減少等の解剖学的接続性や、短期シナプス可塑性の変化等の機能的接続性の変化が見られ、シナプス接続の”接続不良 (dysconnection) “による変調が病態生理の根底にあることが示唆された (Mukai, *Neuron*, 2019)。また、感覚刺激の皮質処理の異常は、統合失調症患者において一貫して見られる変化であり、知覚の歪みに寄与すると考えられているが、視覚刺激による *Setd1a*^{+/-} マウスにおける皮質アンサンブルの崩壊は、より大きな脳ネットワーク間のシンクロニーを損ない、認知と行動制御の基礎となるより複雑な皮質情報処理に影響を与えることを明らかにした (Hamm, Mukai, *Biol. Psychiatry*, 2020)。これらの表現型は、統合失調症と因果関係の明確な浸透率の最も高いことで知られる 22q11.2 欠失症候群の CNV をもとに作製された疾患マウスモデル *Df(16)A*^{+/-} と、精神疾患が重積する家系から見いだされた *DISC1* 遺伝子に基づくマウスモデル *Disc1*^{+/-} に共通するものであり、*Setd1a*^{+/-} マウスの統合失調症疾患マウスモデルとしての重要性を示した。

Setd1a^{+/-} マウスの T 型迷路を使った delayed non-match to place (DNMTP) task 認知行動試験では、統合失調症患者と共通する認知機能の核である作業記憶の欠失が見られた。ハプロ不全による *Setd1a* の低発現量を還元し、作業記憶の障害がレスキューされるかどうかを調査するために、8 週齢 *Setd1a*^{+/-} (KO-first マウス): *R26FlpoERT*^{+/-} マウスに、タモキシフェンを投与し、*Flp* リコンビナーゼによる組換えによって *Setd1a* 発現量を部分的に回復させると、作業記憶の障害が改善された。このことから、*Setd1a* 遺伝子のハプロ不全による作業記憶の障害は、成体マウスで可逆的であることが示された (図 1B) (Mukai, *Neuron*, 2019)。



図1. 本研究計画の概要

(A) 精神神経疾患に関連するKMTとKDM遺伝子 *KMT2A*, *2D*は常染色体優性遺伝による重度の神経発達障害を引き起こし、*KMT2C*, *2E*, *2F*におけるLoF rare variant はASDや統合失調症の発症リスクと関連する。

(B) 認知行動表現型をレスキューする時間枠の特定 *flp*-KO cassette-*flp*をバックインした KO-Firstマウスに対し、異なる発達段階でタモキシフェン誘導性の *flp/flp*による組換えにより、*Setd1a*の発現を回復させ、各発達段階での *Setd1a*の必要性と、神経回路欠陥の可逆性・不可逆性を解析し、各認知行動障害への治療的介入の適切な時期・時間枠を特定する。

(C) マルチオミクス解析 マルチオミクス解析を通じてエピゲノム分子病態を解明する。

シナプスの接続性 マイクロエンドスコープによる自由行動下でカルシウムイメージングを記録し、皮質、海馬等のアンサンブルを解析する。神経細胞の形態学的な調査。

3次元ゲノム構造と転写調節 記憶・認知行動における神経機能調節に必要な3次元ゲノム構造、活動依存性転写制御を解析する。

(D) 新しい治療薬の開発 独自に開発したスクリーニング系を使用して、マルチオミクス解析から得た標的遺伝子に対して、小分子化合物、アンチセンス、ゲノム編集ツールを使って、新しい治療薬・治療法を開発する。

(E) 治療的介入の評価 見出した小分子化合物やアンチセンス等を *Setd1a*^{+/-}マウスに投与し、その効果を各スケールで評価する。

(2) Setd1aの標的遺伝子

Setd1aが転写を制御するH3K4メチル化酵素であることを踏まえ、クロマチン免疫沈降 (Chromatin immunoprecipitation: ChIP) 後の配列決定 (ChIP-Seq) により、前頭皮質 (PFC) におけるSetd1aの直接的なゲノム標的を特定した (図2A)。Setd1aピークがプロモーター (H3K4me3) に位置するのは34%に過ぎず、より多くのピーク(66%)がエンハンサー【H3K4me1およびH3K27ac(アセチル化)】に位置する。非プロモーターSetd1aピークのゲノム分布をさらに分析すると、45%が遺伝子間領域に存在し、51%がエンハンサー様のクロマチン特性を持つイントロン部位に存在することが明らかになった。また、Setd1aが結合した制御エレメントが、脳領域特異的な機能を持つかどうかを評価するために、PFC、嗅球および小脳のH3K27ac ChIP-Seqと比較したところ、Setd1aエンハンサーピークの74%が、PFCに特異的なH3K27acピークに濃縮された。

ヒトの脳で保存されたPFC特異的Setd1aエンハンサーピークにのみ着目すると、Setd1aのゲノム結合部位は、統合失調症GWASで特定された108の遺伝子座に有意にオーバーラップし、特にイントロンのSetd1aピークが濃縮された。ゲノムワイド有意区間のサイズが類似しているアルツハイマー病、ALS、自閉症、パーキンソン病などのCNS疾患や、非CNS疾患のGWASデータに対して、有意なオーバーラップは見られず、統合失調症に特異的であった。

Setd1a標的遺伝子の疾患関連機能および発現特性のGO分析では、シナプス機能、イオンチャネル活性、神経新生に関連する項目が大幅に濃縮された。脳領域と発達段階の分析では、主に初期中期胎児期の皮質で有意な濃縮が示され、さらに思春期の段階でより強い濃縮をもたらした。この結果は、Setd1aが出生前および出生後の神経発達の両方において異なる役割を持つ遺伝子を標的とすることを示唆している。

6週齢PFCのRNA-Seqによる解析で、Setd1a^{+/-}マウスで発現を有意に変化させる342個の遺伝子を特定し、Setd1aの転写活性化因子としての既知の機能から予想されるように、Setd1aが結合したプロモーターを持つ遺伝子の大部分(78%)はSetd1a^{+/-}マウスでダウンレギュレートされ、対照的に、Setd1aに結合した遺伝子間エンハンサーを持つ遺伝子は、アップレギュレーション(40%)またはダウンレギュレーション(60%)する。特に、Setd1a結合エンハンサーを持つ遺伝子は、統合失調症および神経発達障害リスク遺伝子と特異的なオーバーラップを示し、ヒトのSETD1A欠失は、疾患リスク遺伝子のネットワークの誤調節を介して部分的に生理学的欠失につながる可能性があることを示唆した (Mukai, *Neuron*, 2019)。

(3) 転写因子MEF2のエンハンサーにおける役割

ChIP-SeqにおけるSetd1aピークのDNAモチーフ分析により、転写因子Mef2コンセンサスモチーフがエンハンサーピーク内で最も濃縮され、Sp1コンセンサスモチーフがプロモーターで最も濃縮された。Mef2a/c/dアイソフォームを認識する抗体を用いたPFCにおけるChIP-Seqでは、Setd1aとMef2の標的がエンハンサーで特異的に重なり、Setd1aピーク16,889個のうち11,688個がMef2によって占有された (図2B)。マウス脳皮質から調製した核抽出液を用いたCo-IP実験では、Setd1aとMef2a/cの相互作用が確認された。転写調節におけるMef2とSetd1aの役割がマウスとヒトの間で保存されており、Setd1aとMef2が重複したピークを持つ標的遺伝子が統合失調症のGWAS区間で濃縮されたが、Mef2のみのピークでは濃縮されなかったことから、Setd1aとMef2は統合失調症関連遺伝子の制御に協調的な役割を果たす可能性が示唆された。Setd1a^{+/-}マウスのPFCにおける転写変化の複雑なパターンは、直接効果と間接効果の組み合わせで説明できるが、我々はSetd1aがプロモーターとエンハンサーにおいて相反する機能と分子標的を持つ可能性を検討した。Mef2の活性はリジンメチル化によって阻害されるため、Setd1aも同様にエンハンサー上でMef2の抑制因子として働き、トランス活性を抑制するのではないかと考えた (図2C)。ルシフェラーゼリポーターアッセイにおいて、Setd1aはMef2cを介した転写活性化を量依存的に抑制した(Mukai, *Neuron*, 2019)。

(4) Setd1aに拮抗するヒストン脱メチル化酵素

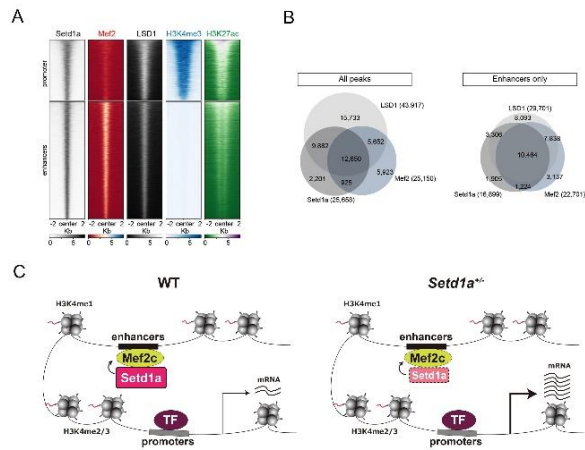


図2 Setd1aはMef2との複合体でプロモーターやエンハンサーに結合する

(A) Setd1a, LSD1, Mef2, H3K4me3、及びH3K27acのChIP-seqヒートマップ。Setd1aピークの中心の2 kb上流及び下流(プロモーター[上部パネル]及びエンハンサー[下部パネル])。

(B) LSD1、Setd1a、及びMef2 ChIP-seqのすべてのピーク(左パネル)とエンハンサーのみのオーバーラップ(右パネル)。

(C) エンハンサーに結合したSetd1a/Mef2c複合体の模式図。エンハンサーにおけるSetd1a/Mef2c複合体は、転写を抑制する。

最近、多くのヒストン脱メチル化酵素が発見され、その選択的阻害剤も増え続けているが、*Setd1a*に拮抗する酵素活性を持つヒストン脱メチル化酵素は不明であった。RNA-Seqから、LSD1が前頭皮質で最も多く存在する脱メチル化酵素であることが確認されたため、LSD1が*Setd1a*と同じ制御因子と生体内で結合するかどうかを調べるため、6週齢のマウスのPFCにおいてLSD1のChIP-Seqを行ったところ、43,917個のLSD1結合領域が同定され、*Setd1a*の25,658の標的部位のうち22,532部位を共通の標的とすることが示された(図2B)。特にエンハンサーでは、Mef2と*Setd1a*/LSD1のピークが概ね重なり(図2B)、ルシフェラーゼアッセイによるMef2転写活性はLSD1によって増強した。LSD1はMef2を介した転写活性化を促進し、*Setd1a*はMef2転写活性を抑制することが示された。これらのことから、LSD1脱メチル化酵素活性を阻害することによって、*Setd1a*ハプロ不全によるヒストンメチル化/脱メチル化のアンバランスを正常化し、生物学的表現型を回復できるのではないかと考えた (Mukai, *Neuron*, 2019)。

(5) 脱メチル化酵素阻害薬による *Setd1a*^{+/-}表現型の正常化

KMTによるリジンのメチル化は、lysine demethylase (KDM)によって脱メチル化される。*Setd1a*ハプロ不全によるヒストンメチル化/脱メチル化のアンバランスを正常化するために、KDMの阻害剤に注目した。*Setd1a*^{+/-}、*Df(16)A*^{+/-}、*Discl*^{+/-}マウスに共通する解剖学的connectivityの表現型である神経細胞軸索の分岐数減少に対して、それをレスキューする選択的KDM阻害剤を見出すためのスクリーニングを実施した。*Setd1a*^{+/-}皮質ニューロンの初代培養をLSD1/KDM1Aの阻害剤(RN-1、TCP、ORY-1001)、KDM5B(PBIT)、およびpan-KDM阻害剤IOX-1によって処理したところ、LSD1阻害剤によって*Setd1a*^{+/-}ニューロンの軸索分岐数減少はレスキューされた。*Setd1a*欠失の影響を打ち消す上でのLSD1拮抗作用の重要な役割を確認した。

認知機能障害に対するLSD1の阻害効果を調べるために、*Setd1a*^{+/-}マウスおよびWTに3mg/kg/日TCP、またはPBSを2週間連続して腹腔内に注射し、その後、作業記憶に対するTCPの評価をT-maze DNMT taskにより行った。*Setd1a*^{+/-}マウスは、WTに比較して作業記憶の低下を示し、この障害は、TCPによって完全にレスキューされた。また、これまでに開発された最も強力かつ選択的なLSD1阻害剤で、TCP誘導体であるORY-1001の効果を調査した。*in vitro*の軸索分岐レスキューアッセイでは、ORY-1001はTCPよりも1000倍強力であり、ナノモル以下の効力を示した。変異マウスおよびWTに、10μg/kg/日ORY-1001またはPBSを2週間連続して腹腔内注射し、その後、作業記憶に対するORY-1001の評価をDNMT taskにより行った。*Setd1a*^{+/-}マウスにおける作業記憶の障害は、ORY-1001によって完全にレスキューされた (Mukai, *Neuron*, 2019)。

(6) 臨床試験におけるLSD1阻害剤

本研究による統合失調症認知機能障害を改善するLSD1阻害剤(ORY-1001)の発見をきっかけに、ORY-1001とその誘導体ORY-2001を開発したOryzon Gemomics社は、2021年から欧州におけるORY-2001による統合失調症患者の認知機能障害に対するPhase IIb臨床試験を開始した(EudraCT No. 2021-000350-26)。またコロンビア大学等において、*Setd1a*の変異体を持つ患者に対する臨床試験も予定されている。統合失調症以外の精神疾患として、アルツハイマー病(Phase IIa: NCT03867253)、境界性人格障害に対する治験(Phase IIb: NCT04932291)が開始され、ADHD(Phase IIb)、自閉症、Kabuki症候群(Phase I/II)の患者に対する臨床試験が準備されている。

(7) 認知機能障害を改善するエピゲノム治療薬

今回の研究の重要な側面の1つは、*Setd1a*機能の成人期での回復を目的とする遺伝学的・薬理的介入により、*Setd1a*欠失脳における特定の認知および神経回路の障害を克服できることの実証である。これらの介入による結果は、正常な作業記憶に関する神経回路において、*Setd1a*機能の持続的な発現が必要とされることを示し、生涯にわたる時間枠で統合失調症の治療機会があることを示唆する。LoF rare variantに起因するSETD1Aを標的とした治療法は、H3K4メチル化に関連する経路が統合失調症のGWASデータの生物学的経路の中で強く濃縮されるという事実によって示唆されるように、より広い患者層に適用される可能性がある。

クロマチンリモデリング、転写因子経路のdruggableなエピゲノムターゲットの分析は、神経薬理学における創薬の新時代に貢献する。統合失調症を含む異なる精神疾患で共有される転写ネットワークに対する疾患の影響や、統合失調症における前頭葉のヒストン修飾の変更に関する研究が、精神障害の根底にあるゲノム・エピゲノム構造や転写機構への洞察を提供してきたが、今回のLSD1阻害剤の認知機能障害への治療効果は、これらの転写制御ネットワークをターゲットとしたエピジェネティックなモジュレーターの使用によって、精神疾患によって影響を受ける遺伝子経路の改変をする可能性があることを示した。神経細胞転写制御ネットワーク制御因子のエピジェネティックな状態を変更する直接的および間接的な治療戦略は、最終的には、疾患によって影響を受ける認知機能に関する病的神経回路の修復に効果的な可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 福田 菜由, 向井 淳	4. 巻 38
2. 論文標題 統合失調症の認知機能障害を改善するエピゲノム治療薬の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamm, J.P., Shymkiv, Y., Mukai, J., Gogos, J.A., Yuste, R..	4. 巻 -
2. 論文標題 Aberrant Cortical Ensembles and Schizophrenia-like Sensory Phenotypes in Setd1a +/- Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2020.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mukai, J., Cannavo, E., Crabtree, G.W., Sun, Z., Diamantopoulou, A., Thakur, P., Chang, C.Y., Cai, Y., Lomvardas, S., Takata, A., Xu, B., Gogos, J.A.	4. 巻 104
2. 論文標題 Recapitulation and Reversal of Schizophrenia-Related Phenotypes in Setd1a-Deficient Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 471-487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2019.09.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福田 菜由, 向井 淳
2. 発表標題 Development of epigenome therapeutic agents and treatments to improve cognitive impairments in schizophrenia
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田 菜由、向井 淳
2. 発表標題 統合失調症の認知機能障害を改善するエピゲノム治療薬・治療法の探索
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井 淳
2. 発表標題 Deciphering the role of the histone methyltransferase SETD1A in Schizophrenia
3. 学会等名 日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学プレスリリース【白血病治療薬が統合失調症治療にも有効な可能性】 https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20191010140011.html
National Institutes of Health (NIH) News releases 【Schizophrenia risk gene linked to cognitive deficits in mice】 https://www.nih.gov/news-events/news-releases/schizophrenia-risk-gene-linked-cognitive-deficits-mice
National Institute of Mental Health (NIMH) Press release 【Schizophrenia Risk Gene Linked to Cognitive Deficits in Mice】 https://www.nimh.nih.gov/news/science-news/2019/schizophrenia-risk-gene-linked-to-cognitive-deficits-in-mice

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	福田 菜由 (Fukuda Mayu) (60894798)	筑波大学・プレジジョン・メディスン開発研究センター・日本学術振興会特別研究員 (PD) (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Columbia University			
米国	Columbia University			