

平成23年 5月 31日現在

機関番号： 82401

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2009～2010

課題番号： 21791156

研究課題名(和文)

不飽和脂肪酸経口投与による統合失調症予防法の開発とその分子基盤の解析

研究課題名(英文) Role of polyunsaturated fatty acids in the development of schizophrenia

研究代表者

前川 素子 (MAEKAWA MOTOKO)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・研究員

研究者番号： 50435731

研究成果の概要(和文)：

本研究では、食物から摂取可能な不飽和脂肪酸を用いて、神経発達期の不飽和脂肪酸摂取の不足が統合失調症発症脆弱性形成につながるかどうかの検討を行った。その結果、不飽和脂肪酸欠乏群では、遺伝子発現変化において既報統合失調症分子病理との関連を認めたと、著名な行動異常は認めなかった。しかし、幻覚剤に対する感受性の亢進を不飽和脂肪酸欠乏群で認めた。従って、脳発達期の不飽和脂肪酸欠乏はヒトに置き換えると ARMS (At Risk Mental State) のモデルになる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：

In mice fed polyunsaturated fatty acids (PUFAs)-deficient diet during the brain developmental stage, we observed broad downregulation of genes related to oligodendrocyte and GABAergic systems, which is a current theory of functional psychoses. Moreover, we revealed that 1) mice raised with PUFAs-deficient diet showed poor volition detected by Y maze test, 2) neuronal activity of such mice was altered, which was examined by Mn-enhanced MRI. These results provide innovative clues for the pathophysiology of mental disorders, demonstrating an important role of PUFAs during neurodevelopment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、多価不飽和脂肪酸、オリゴデンドロサイト、GABA、神経発達、環境因子、ARMS

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は一旦発症すると完治が困難であるため、「発症予防」を行うことが疾患研究のアプローチにとって重要な目標と言える。申請者はこれまでに多価不飽和脂肪酸の一部に神経新生促進効果があることを見いだしている。今回新たにその結果を応用して、多価不飽和脂肪酸投与により健全な脳発達を促進させることが出来れば、精神疾患（主対象は統合失調症）の根本的な発症予防の開発につながるのではないかと作業仮説を考えた。そこで本研究では、神経発達期の多価不飽和脂肪酸摂取の不足が統合失調症発症脆弱性形成につながるかどうかの検討を行った。

2. 研究の目的

本研究では、食物から摂取可能な多価不飽和脂肪酸量を変化させ、

(1)神経発達期の多価不飽和脂肪酸摂取の欠如が統合失調症発症脆弱性形成に影響を与えるか、

(2)神経発達期の栄養状態が成長後の脳の遺伝子発現の変化およびエピジェネシス変化に与える影響を与えるか、をマウスを用いて検討を行った。

本研究により、「精神疾患の新たな予防法として多価不飽和脂肪酸摂取による神経発達改善効果が有用ではないか」という私たち独自の作業仮説の検討、および「発達期の栄養摂取という環境因子が将来どのような分子に影響を与えるか」を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

多価不飽和脂肪酸含量[アラキドン酸 (ARA), ドコサヘキサエン酸 (DHA)] が異なる食餌をマウスに投与して、脳内における遺伝子発現変化を検索した。

a) 脳組織からの RNA 抽出：

多価不飽和脂肪酸投与群および非投与群の動物の脳から、海馬神経新生領域 (SGZ)、側座核、大脳皮質前頭前野を切り出して RNA を抽出した。

b) 遺伝子発現解析：

調査対象遺伝子は、ヒト統合失調症で変化が報告されているオリゴデンドロサイト系および GABA 系の遺伝子を選択した測定方法は、

TaqMan 法を用いた。

c) メチル化状態の把握：

遺伝子発現に変化が見られたものについて、各種情報から特に重要と思われる遺伝子を選択し、ゲノム領域のメチル化状態を調べる。方法としては、ゲノム DNA をバイサルファイト処理し、該当領域を PCR で増幅しベクター DNA にサブクローニングする。その後、クローンをランダムに 50 前後拾い、シーケンシングして、メチル化されている部位およびメチル化の割合を調べる。この実験によって、多価不飽和脂肪酸という環境因子が DNA という遺伝因子に与える影響についての検討を行う。

d) 行動解析：

プレパルス抑制、その他の精神疾患関連行動試験を行い、多価不飽和脂肪酸投与が行動に与える影響を検討した。

e) マンガン造影 MRI：

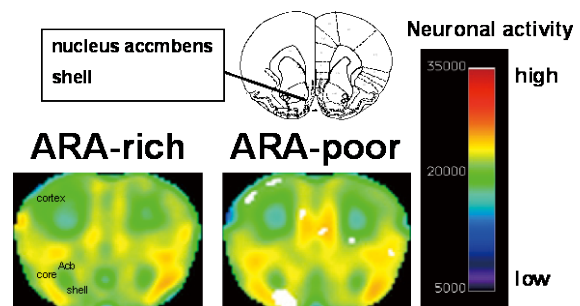
マンガン造影 MRI (MnMRI) は、Mn 投与後に行動試験を行うことによりその行動依存的な神経活動部位を可視化することが出来る。行動試験の中でも表現型に変化のあるもの(またはその傾向があるもの)に関して、MnMRI を行い脳内の神経活動の変化を調べた。

4. 研究成果

野生型マウスに対して不飽和脂肪酸含有餌または欠乏餌を投与し、脳内における遺伝子発現の変化を解析した。

脳組織から RNA を抽出して統合失調症と関係が深いと報告されているオリゴデンドロサイト系遺伝子群および GABA 系遺伝子群の発現解析を行ったところ、ヒトでの方向同様、これらの遺伝子の網羅的発現低下を認めた。これらの解析から得られた特に重要な遺伝子については、ゲノム領域のメチル化状態の解析を進行中である。また、多価不飽和脂肪酸投与群および非投与群に対してマンガン造影 MRI を行ったところ、投与群と非投与群

図： MnMRI の結果 (各 n=5 の平均像)



の間で脳内の神経活動領域に違いがあることがわかった(図)。行動実験では、諸種バッテリーで明らかな有意差を認めなかったが、幻覚剤(MK-801)に対する感受性が多価不飽和脂肪酸欠乏餌群で高く、脳発達期の多価不飽和脂肪酸欠乏は、ヒトに置き換えると ARMS (At Risk Mental State)のモデルになる可能性が考えられた。

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 14 件)

以下、全て査読有り

- ① “Association study of Nogo-related genes with schizophrenia in a Japanese case-control sample.” Jitoku D, Hattori E, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Kikuchi M, Maekawa M, Nishikawa T, Yoshikawa T. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011 May 11. [Epub ahead of print]
- ② “Role of polyunsaturated fatty acids and fatty acid binding protein in the pathogenesis of schizophrenia.” Maekawa M, Owada Y, Yoshikawa T. Curr Pharm Des. 2011;17(2):168-75.
- ③ “Evaluation of Pax6 mutant rat as a model for autism.” Umeda T, Takashima N, Nakagawa R, Maekawa M, Ikegami S, Yoshikawa T, Kobayashi K, Okanoya K, Inokuchi K, Osumi N. PLoS One. 2010 Dec 21;5(12):e15500.
- ④ “Analysis of strain-dependent prepulse inhibition points to a role for Shmt1 (SHMT1) in mice and in schizophrenia.” Maekawa M, Ohnishi T, Hashimoto K, Watanabe A, Iwayama Y, Ohba H, Hattori E, Yamada K, Yoshikawa T. J Neurochem. 2010 Dec;115(6):1374-85.
- ⑤ “Excessive ingestion of long-chain polyunsaturated fatty acids during developmental stage causes strain- and sex-dependent eye abnormalities in mice.” Maekawa M, Iwayama Y, Watanabe A, Nozaki Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyoshima M, Hamazaki K, Osumi N, Aruga J, Yoshikawa T. Biochem Biophys Res Commun. 2010 Nov 12;402(2):431-7.
- ⑥ “Giant subependymoma developed in a patient with aniridia: analyses of PAX6 and tumor-relevant genes.” Maekawa M, Fujisawa H, Iwayama Y, Tamase A, Toyota T, Osumi N, Yoshikawa T. Brain Pathol. 2010 Nov;20(6):1033-41.
- ⑦ “Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses.” Maekawa M, Takashima N, Matsumata M, Ikegami S, Kontani M, Hara Y, Kawashima H, Owada Y, Kiso Y, Yoshikawa T, Inokuchi K, Osumi N. Brain Pathol. 2010 Nov;20(6):1033-41.
- ⑧ “Failure to confirm genetic association of the FXD6 gene with schizophrenia: the Japanese population and meta-analysis.” Iwata Y, Yamada K, Iwayama Y, Anitha A, Thanseem I, Toyota T, Hattori E, Ohnishi T, Maekawa M, Nakamura K, Suzuki K, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Suda S, Sugihara G, Takebayashi K, Yamamoto S, Iwata K, Mori N, Yoshikawa T. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010 Sep;153B(6):1221-7.
- ⑨ “Behavioral analyses of transgenic mice harboring bipolar disorder candidate genes, IMPA1 and IMPA2.” Ohnishi T, Watanabe A, Ohba H, Iwayama Y, Maekawa M, Yoshikawa T. Neurosci Res. 2010 May;67(1):86-94.
- ⑩ “Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder.” Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kikuchi M, Hashimoto K, Iyo M, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko S, Iwamoto K, Okazaki Y, Kato T, Yoshikawa T. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010 Mar 5;153B(2):484-93.
- ⑪ “Polymorphism screening of brain-expressed FABP7, 5 and 3 genes and association studies in autism and schizophrenia in Japanese subjects.” Maekawa M, Iwayama Y, Arai R, Nakamura K, Ohnishi T, Toyota T, Tsujii M, Okazaki Y, Osumi N, Owada Y, Mori N, Yoshikawa T. J Hum Genet. 2010 Feb;55(2):127-30.
- ⑫ “A novel missense mutation (Leu46Val) of PAX6 found in an autistic patient.” Maekawa M, Iwayama Y, Nakamura K, Sato M, Toyota T, Ohnishi T, Yamada K, Miyachi T, Tsujii M, Hattori E, Maekawa N, Osumi N, Mori N, Yoshikawa T. Neurosci Lett. 2009 Oct 25;462(3):267-71.
- ⑬ “Analysis of a t(18;21)(p11.1;p11.1) translocation in a family with schizophrenia.” Meerabux JM, Ohba H, Iwayama Y, Maekawa M, Detera-Wadleigh SD, DeLisi LE, Yoshikawa T. J Hum Genet. 2009 Jul;54(7):386-91.
- ⑭ “NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus.” Maekawa M, Namba T, Suzuki E,

Yuasa S, Kohsaka S, Uchino S. Neurosci Res. 2009 Apr;63(4):259-66.

〔学会発表〕（計 2 件）

- ① “NMDA receptor and schizophrenia - from the perspective of neurogenesis”
前川素子、難波隆志、内野茂夫、高坂新一、吉川武男 日本神経科学学会 2009 年 9 月 16 日（名古屋）
- ② “マウス系統間のプレパルス抑制の違いはD-セリン代謝系に関係する” 前川素子、吉川武男 日本脳科学学会 2009 年 6 月 12 日（金沢）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前川 素子 (MAEKAWA MOTOKO)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・研究員

50435731