

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591668

研究課題名(和文) 中性アミノ酸のキラル特性に着目した統合失調症の病態解明

研究課題名(英文) Study on the molecular pathophysiology of schizophrenia based on the chiral-specific action of neutral amino acids

研究代表者

山本 直樹 (Yamamoto, Naoki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70312296

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、中性アミノ酸のひとつセリンがNMDA型グルタミン酸受容体(以下NMDA受容体)にキラル選択的に作用することに着目し、その脳内代謝機構やその作用調節を解明するとともに、統合失調症の分子病態に基づいた新規治療法の開発を目指した。NMDA受容体阻害薬(PCP)応答遺伝子やその関連遺伝子を含めたD-セリンシグナルの下流標的遺伝子候補として統合失調症との関連解析の結果、複数の候補遺伝子において統合失調症との遺伝子型およびアレル頻度において関連が認められることを明らかにした。中性アミノ酸のキラル特性に着目した今回の分子遺伝学的研究から統合失調症の疾病脆弱性の異質性を示唆する知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：In this study I have focused on the chiral-specific action of neutral amino acids especially D-serine, a coagonist of NMDA type glutamate receptor, in the central nervous system to further understand pathophysiology of schizophrenia and to develop novel therapeutics. During the genetic study I have found some of the D-serine-NMDA receptor signal-related genes are associated with schizophrenia. In this study focusing on the chiral-specific agonistic action of neutral amino acids as well as the NMDA receptor antagonism by PCP, I further obtained some evidence that indicated possible heterogeneity of the disease-vulnerability based on the gender- and age of onset-stratified genetic approach.

研究分野：精神医学

キーワード：D-セリン 統合失調症 NMDA受容体

1. 研究開始当初の背景

統合失調症においては第二世代薬を含めた現在の抗精神病薬に対して抵抗性の症状が残存して長期予後不良となる場合や社会復帰が困難となる場合が少なくない。統合失調症の高い生涯有病率を勘案すればこのような難治性統合失調症に対する新規治療薬の開発および薬物反応性予測法の開発が社会的要請としても喫緊の研究課題と考えられる。D-セリンは、哺乳類の生体内分子としてはL-体アミノ酸のみが存在するという従来の生化学的知見を覆す新たな脳内在性分子として1992年に西川らによって独自に見いだされた。難治性統合失調症の少なくとも一部においてNMDA型グルタミン酸受容体(以下NMDA受容体)の機能低下が推定されているが、D-セリンはこのNMDA受容体に対し内在性アロステリック・アゴニストとして作用する。精神異常発現薬フェンサイクリジン(PCP)によって引き起こされるラットの異常行動に対して脳室内D-セリン投与により改善効果が得られること、さらに実際に統合失調症患者に対してD-セリン経口投与の二重盲検臨床試験をおこない、陽性症状だけではなく陰性症状や認知機能を改善する効果が報告されたことから、D-セリンによるNMDA受容体作用の機能増強によって統合失調症の既存薬に抵抗性の症状を改善する可能性に着目して本研究を展開するに至った。

2. 研究の目的

本研究では中性アミノ酸のキラル特性に着目し、とくにD-セリンの脳内代謝調節にかかわる分子機構の解析、とくに作用分子であるNMDA受容体シグナルの統合失調症へのかかわりの解明およびその臨床応用を図ることによって難治性統合失調症の新規治療法の開発を促進することを本研究全体の最終到達目標としている。

3. 研究の方法

統合失調症とヒトD-セリン-NMDA受容体シグナル関連遺伝子の一塩基多型(SNPs)との関連について分子遺伝学的手法を用いて検討した。統合失調症の発症年齢や性差特性に着目して遺伝子多型解析をおこない、遺伝統計学的多重検定法を新たに導入して検討を加え、さらに神経生物学的、薬理学的および臨床遺伝学的研究を組み合わせ得られた候補遺伝子産物を標的分子とする統合失調症の新規治療薬スクリーニング法の開発を検討した。

4. 研究成果

D-セリンがNMDA受容体にキラル選択的に作用することに着目し、その脳内代謝機構やその作用調節を解明するとともに、その臨床応用として、統合失調症の分子病態に基づいた新規治療法の開発促進を目指すことを目的としてきた。これまでの研究成果を踏まえて、当初より予定していた遺伝子関連解析を重点的に行なった。コアゴニストとして作用するD-セリンにより影響を受けると推測される、NMDA受容体阻害薬(PCP)応答遺伝子やその関連遺伝子を含めて、D-セリンシグナルの下流標的遺伝子候補として統合失調症との関連解析を行なった。その結果、複数の候補遺伝子において、統合失調症との遺伝子型およびアリル頻度において関連が認められ、さらに多重検定後も有意であることを明らかにした。また、一部の遺伝子の一塩基多型においては、性別および統合失調症の発症年齢により階層化した場合に疾患との関連が示された。これらの結果は、D-セリン-NMDA受容体シグナル関連遺伝子が、統合失調症の病態に関与することを明らかにするとともに、統合失調症の発症にかかわる分子病態が単一ではない可能性を示していると考えられる。このように中性アミノ酸のキラル特性に着目した今回の分子遺伝学的研究から、統合失調症の疾病脆弱性の異質性を示唆する

新たな知見が得られた。本研究成果に基づいて内在性コアゴニストである D-セリンによる NMDA 受容体の作用増強システムを開発することにより、統合失調症の既存抗精神病薬に抵抗性の症状を改善することが期待される。

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 9 件)

(1) Yamamoto N, Muraoka S, Kajii Y, Umino A, Nishikawa T. Identification of a developmentally-regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt3* in the neocortex. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct;24(10):1687-97. doi: 10.1016 (査読有)

(2) Takebayashi H, Yamamoto N, Umino A, Nishikawa T. Identification of developmentally regulated PCP-responsive non-coding RNA, *pnt6*, in the rat thalamus. *PLoS One.* 2014 Jun 2;9(6):e97955. doi: 10.1371 (査読有)

(3) Inoue A, Yamamoto N, Kimura M, Nishio K, Yamane H, Nakajima K. RBM10 regulates alternative splicing. *FEBS Lett.* 2014 Mar 18;588(6):942-7. doi: 10.1016 (査読有)

(4) Xiao SJ, Wang LY, Kimura M, Kojima H, Kunimoto H, Nishiumi F, Yamamoto N, Nishio K, Fujimoto S, Kato T, Kitagawa S, Yamane H, Nakajima K, Inoue A. S1-1/RBM10: multiplicity and cooperativity of nuclear localisation domains. *Biol Cell.* 2013 Apr;105(4):162-74.

doi: 10.1111 (査読有)

(5) Uezato A, Kimura-Sato J, Yamamoto N, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. Further evidence for a male-selective genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) gene with schizophrenia. *Behav Brain Funct.* 2012 Jan 6;8:2. doi: 10.1186/1744-9081-8-2. (査読有)

(6) Uezato A, Yamamoto N, Kurumaji A, Toriihara A, Umezaki Y, Toyofuku A, Nishikawa T. Improvement of asymmetrical temporal blood flow in refractory oral somatic delusion after successful electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2012 Mar;28(1):50-1. doi: 10.1097 (査読有)

(7) 山本直樹, 西川徹. 統合失調症の DA 仮説. *Progress in Medicine.* 2012, 32, 71-76. (査読無)

(8) 瀧口一夫, 山本直樹, 西川徹. D-サイクロセリンの臨床エビデンス. *臨床精神薬理.* 2012, 15, 687-695. (査読無)

(9) 山本直樹, 西川徹. グルタミン酸仮説に基づく新たな統合失調症治療戦略. *精神科治療学* 2011, 26, 1501-1506. (査読無)

[学会発表] (計 18 件)

(1) 小林桃子, 山本直樹, 治徳大介, 岩山佳美, 吉川武男, 西川徹 統合失調症症状発現薬に発達依存的応答を示す遺伝子 WDR3 および ALG1 と統合失調症との関連解析 第 36 回日本生物学的精神医学会 第 57 回日本神経化学会合同年会 奈良市、奈良県文化会館奈良県新公会堂 2014 年 9 月 24 日-10 月 2 日

(2) 小野恵子、山本直樹、治徳大介、岩山佳美、吉川武男、西川徹 統合失調症様症状発現薬に発達依存的に発現応答を示す細胞間基質遺伝子と統合失調症との関連解析 第36回日本生物学的精神医学会第57回日本神経化学会合同年会 奈良市、奈良県文化会館 奈良県新公会堂 2014年9月24日-10月2日

(3) 海野真一、山本直樹、荒木誠、竹林裕直、海野麻未、上里彰仁、車地暁生、西川徹 ラット脳における統合失調症様症状発現薬投与後遺伝子発現パターンの発達による変化 第36回日本生物学的精神医学会第57回日本神経化学会合同年会 奈良市、奈良県文化会館 奈良県新公会堂 2014年9月24日-10月2日

(4) Kobayashi M, Yamamoto N, Jitoku D, Iwakawa T, Yoshikawa T, Nishikawa T. Association study of methamphetamine- and phencyclidine-responsive gene, WD repeat domain 3, in schizophrenia. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology Vancouver, Canada 2014年6月22日-16日

(5) Umino M, Yamamoto N, Nishikawa T. Postnatal development of patterns of basal and schizophrenomimetic phencyclidine-induced gene expression in the rat neocortex. Umino M, Umino A, Yamamoto N, Nishikawa T. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology Vancouver, Canada 2014年6月22日-16日

(6) Yamamoto N, Ishiwata S, Umino M, Umino A, Nishikawa T. Dysregulation of

D-serine and NMDA receptor in the brain: Implication for schizophrenia. 3rd Congress of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Beijing PR China 2013年9月12日-14日

(7) Uezato A, Kimura-Sato J, Hiraoka S, Yamamoto N, Kajii Y, Umino A, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. Identification of developmentally-regulated phencyclidine-inducible gene and its genetic association with schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry. Kyoto Japan 2013年6月23日-27日

(8) Umino M, Umino A, Yamamoto N, Nishikawa T. Postnatal development of gene expression patterns in rat brain following acute treatment with a schizophrenomimetic methamphetamine. 11th World Congress of Biological Psychiatry. Kyoto Japan 2013年6月23日-27日

(9) Kobayashi M, Yamamoto N, Jitoku D, Iwayama Y, Yoshikawa T, Nishikawa T. Association study of methamphetamine- and phencyclidine-responsive gene mprt1 in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry. Kyoto Japan 2013年6月23日-27日

(10) Yamamoto N, Umino M, Muraoka S, Umino U, Jitoku D, Iwayama Y, Yoshikawa T, Nishikawa T. Psychostimulant methamphetamine-induced genes: expression, characterization and genetic association with schizophrenia. Neuro2013 京都市 2013年6月21日-23日

(11) Yamamoto N, Takebayashi H, Umino

M, Umino A, Kurumaji A, Nishikawa T. Isolation of ontogenicdevelopment-dependent phencyclidine-responsive non-coding transcript prt6 in the rat brain. 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/第 55 回日本神経化学会大会 Kobe, Japan 2012 年 9 月 30 日-10 月 2 日

(12) Yamamoto N, Uezato A, Sato-Kimura J, Haramo E, Uezato A, Kurumaji A, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology Stockholm, Sweden 2012 年 6 月 3 日-7 日

(13) Haramao E, Yamamoto N, Uezato A, Hiraoka S, Hiraaki E, Umino M, Umino A, Kurumaji A, Nishikawa T. Pharmacological characterization and exploration of novel transcripts of a developmentally regulated and phencyclidine-inducible gene, SAP97, in mammalian brains. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology Stockholm, Sweden 2012 年 6 月 3 日-7 日

(14) Umino M, Yamamoto N, Umino A, Kurumaji A, Nishikawa T. Postnatal developmental changes in the gene expression patterns by systemic administration of methamphetamine in the rat neocortex. 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology Stockholm, Sweden 2012 年 6 月 3 日-7 日

(15) Yamamoto N, Sato-Kimura J, Shimazu D, Uezato A, Iijima Y, Kunugi H, Iwayama Y, Yoshikawa T, Nishikawa T. Genetic

association study of synapse-associated protein 07 (SAP97) and schizophrenia. 第 54 回日本神経化学会大会 石川県加賀市 2011 年 9 月 27 日

(16) Uezato A, Shimazu D, Yamamoto N, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH, Nishikawa T. Alteration of genetic DNA and gene expression of D-serine modulator PAPST1 in schizophrenia. 第 32 回内藤コンファレンス Biological basis of mental functions and disorders. 山梨県北社市 2011 年 10 月 20 日

(17) Yamamoto N, Sato-Kimura J, Uezato A, Jitoku D, Umino M, Umino A, Kurumaji A, Iijima Y, Kunugi H, Nishikawa T. Genetic association of synapse-associated protein 97 (SAP97) in schizophrenia. 第 32 回内藤コンファレンス Biological basis of mental functions and disorders. 山梨県北社市 2011 年 10 月 20 日

(18) 海野真一、海野麻未、荒木誠、山本直樹、西川徹 ラット大脳皮質における phencyclidine 投与後遺伝子発現パターンの発達による変化のメカニズムの検討. 第 7 回日本統合失調症学会 愛知県名古屋市 2012 年 3 月 16 日

図書)(計 2 件)

(1) 南山堂医学大辞典、第 20 版. 山本直樹 (分担) 南山堂, 東京 2015

(2) 現代精神医学事典 山本直樹 (分担) 弘光堂, 東京 2011

〔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：
出願年月日：
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

山本 直樹 (YAMAMOTO, Naoki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70312296

(2)研究分担者

なし()

研究者番号：

(3)連携研究者

なし()

研究者番号：