

平成30年6月27日現在

機関番号：82812

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461713

研究課題名(和文) アミノ酸のキラリティ特異性に着目した統合失調症治療法の開発

研究課題名(英文) Application of chiral-specificity of amino acids on the novel development of antipsychotic drugs for schizophrenia

研究代表者

山本 直樹 (YAMAMOTO, Naoki)

東京都立多摩総合医療センター(臨床研究・教育研修センター(臨床研究部))・精神神経科・部長

研究者番号：70312296

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、アミノ酸のキラリティ特異性に着目して、統合失調症の新規治療薬開発を目標とした分子基盤を明らかにすることとした。D体セリンはNMDA受容体のコアゴニストであり、神経認知機能において重要な役割を持っており、病態生理学的にもD-セリン/NMDA受容体シグナルシステムの機能障害は統合失調症の症状発現に関与することが推測されている。統合失調症およびその関連疾患の分子病態をさらに明らかにすることを目的として統合失調症の、キラルアミノ酸およびNMDA受容体の調節に関与する候補遺伝子との関連研究を行った。その過程で、スプライシングシステムの病態と統合失調症の関連を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study I have focused on chiral-specificity of amino acids to understand molecular basis in developing novel antipsychotic drugs for schizophrenia. D-Serine, an NMDA receptor coagonist, plays a crucial role in neurocognitive functions. From a pathophysiological aspect, dysfunction of D-serine/NMDA receptor signaling system may be involved in schizophrenia-related symptoms. To obtain further insights into the molecular basis of schizophrenia and other related mental disorders, I have investigated the genetic association of candidate genes and schizophrenia as case-control study. I obtained profiles of the relationship of these genes, including the splicing system of them, and schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：D-セリン NMDA受容体 統合失調症

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、現在の第二世代治療薬を含めた抗精神病薬に対しても抵抗性の陰性症状が残存して 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。また、大うつ病性障害や双極性気分障害のうつ病相においては抑うつ気分が目立たない場合でも意欲低下や易疲労性の症状遷延のために社会活動性が著しく低下し就労も長期間困難となり、その社会的損失は極めて大きい。いずれもが高い生涯有病率を有することを勘案すれば、これらの精神疾患の分子生物学的診断・病状評価法や新規治療薬の開発が社会的要請としても喫緊の課題と考えられている。

## 2. 研究の目的

本研究では、中枢神経系内在性の中性アミノ酸のキラリティ特性とくに D 体アミノ酸である D-セリンの代謝調節にかかわる分子機構解析およびその臨床応用を図ることにより、統合失調症の分子病態に基づいた新規の治療法開発促進を研究全体の最終到達目標とした。アミノ酸キラリティ選択性を考慮する最大の利点として、グリシンや L-体アミノ酸を治療標的とした場合のような細胞内タンパク質合成代謝への副次的な悪影響を回避できる。そこで、大脳皮質、視床等の中

枢神経系において D-セリンに対してキラル選択的に発現応答性を示す NMDA 受容体シグナル関連遺伝子や受容体選択的阻害薬により発現が変化する遺伝子産物に着目し、それらを標的とする統合失調症治療候補薬のスクリーニング法確立のための分子基盤を明らかにすることを目指した。

## 3. 研究の方法

全てのヒト遺伝子解析研究は遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を受け、対象者から書面による同意を得て行なった。NCBI や HapMap などのデータベースに基づいて、それぞれの標的遺伝子の該当する一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) を選定し、末梢血由来 genomic DNA を用いて、Taqman 法により、genotyping を行なった。統計解析は plink を用いて Fisher 's exact test と permutation test を行ない、LD ブロック作成には haploview を用いた。さらに性別や発症年齢階層別ごとに case-control 研究を行なった。

## 4. 研究成果

これまでの D-アミノ酸応答遺伝子 dsr-2 などの予備的研究を踏まえて、関連遺伝子の発現機能解析とともに、統合失調症における遺伝子関連解析

を行なった。さらに性別、発症年齢等の基本データに基づいた階層的な解析および LD(連鎖不平衡)ブロック解析を行うことにより、単に統合失調症との遺伝子関連の有無のみではなく、特定の疾患亜型あるいは発症特性と有意な関連を示す個別遺伝子およびブロックの解析結果を得た。これらの解析によって得られた知見から、前述のこれらの遺伝子産物を標的とする新規統合失調症治療候補薬のスクリーニング法開発のみならず、遺伝子関連解析の応用により薬物反応性予測法を開発することが可能となると考えられ、精神医学領域における新たなテーラーメイド医療への発展が期待できる。

次いで、NMDA 受容体を介してアミノ酸選択的に発現調節を受ける可能性が推測される遺伝子および同受容体阻害薬により発現調節を受ける遺伝子について、統合失調症を中心に精神疾患との関連解析を重点的に行なった。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、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。脳組織内でのアリル特異的遺伝子発現パターンと疾患との関連も明らかにした。発症年齢のちがいによる

このような特性は統合失調症の発症にかかわる分子病態の多様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本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。

さらに、D-セリン/グリシンをはじめとした NMDA 受容体作動物質の受容体への作用の結果生じる後シナプス性 NMDA 受容体複合体の再構成や可塑性を細胞分子基盤とした、精神疾患の新たな治療機転の解明を図ることを目的として、これらに関連する複数のグルタミン酸/D-セリンシグナル関連遺伝子における統合失調症における遺伝子多型との相関を明らかにした。NMDA 受容体と相互作用を持つ足場タンパク質 DLG1 の遺伝子多型と DLG1 mRNA のスプライスバリエーションの違いによる発現変化、疾患発症年齢階層別の関連についても詳細に検討をした。特に統合失調症の病因に結びつく可能性の高いグルタミン酸/D-アミノ酸シグナル関連因子の制御とその分子病態の手がかりを明らかにした。また、スプライシング制御因子についても遺伝子多型やバリエーション特異的発現調節と疾患との関連を明らかにした。

最後に、ストリキニン感受性グリシン受容体の遺伝子変異と精神神経疾患の症状発現および薬物応答性との

関係を明らかにした。興奮性および抑制性アミノ酸受容体のキラリティ特性に着目したこれらの一連の研究によって、新たな精神神経疾患の分子病態および診断法・治療法の開発の端緒が明らかになったといえる。

今後、精神疾患の発症年齢や症状の治療反応性の違いを詳細に調べた上で、その情報に基づいた遺伝子解析を詳細に行なうことにより、病因を解明し、疾病分類のアミノ酸のキラリティに着目した新たな分子基盤を構築することが可能となると考えられ、さらに、発症脆弱性にかかわる分子機構や、既存抗精神病薬に抵抗性を示す難治性精神疾患の治療薬開発への応用の手がかりが得られることが期待できると考える。

## 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7件)

(1) Kobayashi M, Jitoku D, Iwayama Y, Yamamoto N, Toyota T, Suzuki K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Kurumaji A, Yoshikawa T, Nishikawa T. Association studies of WD repeat domain 3 and chitobiosyldiphosphodolichol beta-

mannosyltransferase genes with schizophrenia in a Japanese population. PLoS One 2018, 13, 10.1371/journal.pone.0190991

(2) Uezato A, Yamamoto N, Jitoku D, Haramo E, Hiraaki E, Iwayama Y, Toyota T, Umino M, Umino A, Iwata Y, Suzuki K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Kurumaji A, Yoshikawa T, Nishikawa T. Genetic and molecular risk factors within the newly identified primate-specific exon of the SAP97/DLG1 gene in the 3q29 schizophrenia-associated locus. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2017, 174, 798-807.

(3) Takiguchi K, Uezato A, Itasaka M, Atsuta H, Narushima K, Yamamoto N, Kurumaji A, Tomita M, Oshima K, Shoda K, Tamaru M, Nakataki M, Okazaki M, Ishiwata S, Ishiwata Y, Yasuhara M, Arima K, Ohmori T, Nishikawa T. Association of schizophrenia onset age and white matter integrity with treatment effect of D- cycloserine: a randomized placebo-controlled double-blind crossover study. BMC Psychiatry 2017, 17, 10.1186/s12888-017-1410-3.

(4) 上里彰仁, 山本直樹, 西川徹.  
統合失調症のグルタミン酸仮説と診  
断の可能性. 精神科治療学 2015, 30,  
11-17.

(5) Uezato A, Yamamoto N, Iwayama Y,  
Hiraoka S, Hiraaki E, Umino A,  
Haramo E, Umino M, Yoshikawa T,  
Nishikawa T. Reduced cortical  
expression of a newly identified  
splicing variant of the DLG1 gene in  
patients with early-onset  
schizophrenia. Transl Psychiatry  
2015, 5, e654.

(6) Inoue A, Yamamoto N, Kimura M,  
Nishio K, Yamane H, Nakajima K.  
RBM10 regulates alternative  
splicing. FEBS Lett. 2014, 588,  
942-947.

(7) Jitoku D, Yamamoto N, Iwayama Y,  
Toyota T, Miyagi M, Enokida T,  
Tasaka Y, Umino M, Umino A, Uezato  
A, Iwata Y, Suzuki K, Kikuchi M,  
Hashimoto T, Kanahara N, Kurumaji A,  
Yoshikawa T, Nishikawa T.  
Association study of H2AFZ with  
schizophrenia in a Japanese case-  
control sample. J Neural Transm.  
2015, 122, 915-923.

〔学会発表〕(計8件)

(1) 日野慶子、後藤知英、玉井眞一郎、  
寺澤佑哉、櫻井薫、福島康浩、山口順  
嗣、鷺坂彰吾、竹谷健、森野道晴、山  
本直樹. A case of Hyperekplexia  
treated as epilepsy. 第51回日本て  
んかん学会学術集会. 2017年11月3  
日~2017年11月5日

(2) 山本直樹、本間斐、治徳大介、海  
野麻未、岩山佳美、吉川武男、西川徹.  
Phencyclidine に発達依存的応答を示  
す遺伝子 PRT7 と統合失調症との関連  
解析. 第37回日本生物学的精神医学  
会年会. 東京都江戸川区, タワーホ  
ール船堀. 2015年9月24日~2015年  
9月26日

(3) 山本直樹、西川徹. 統合失調症と  
性染色体:二動原体X染色体(p11)型タ  
ーナー症候群の解析(第2報). 第111  
回日本精神神経学会学術総会. 大阪  
市, 大阪国際会議場. 2015年06月4  
日~2015年6月6日

(4) 山本直樹、竹林裕直、治徳大介、  
海野真一、海野麻未、岩山佳美、吉川  
武男、西川徹. フェンサイクリジン  
によって発達段階依存的に発現誘導  
を受ける non-coding RNA prt6 および

標的候補遺伝子の薬理学的特性および統合失調症における遺伝子関連解析. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会. 名古屋市、名古屋国際会議場. 2014 年 11 月 20 日~2014 年 11 月 22 日

(5) 野中美佐、山本直樹、治徳大介、岩山佳美、吉川武男、西川徹. Splicing 制御因子 SRSF1 遺伝子と統合失調症の関連解析. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会. 奈良市、奈良県文化会館奈良県新公会堂. 2014 年 09 月 29 日~2014 年 10 月 1 日

(6) 白石知也、山本直樹、治徳大介、岩山佳美、吉川武男、西川徹. HSPA1B 遺伝子と統合失調症の関連解析. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会. 奈良市、奈良県文化会館奈良県新公会堂. 2014 年 09 月 29 日~2014 年 10 月 1 日

(7) 山本直樹、西川徹. 統合失調症関連遺伝子とクロマチン制御. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学会大会合同年会. 奈良市、奈良県文化会館奈良県新公会堂. 2014 年 09 月 29 日~2014 年 10 月 1 日

(8) Yamamoto N, Takebayashi H, Umino

A, Nishikawa T. Identification of developmentally regulated NMDA receptor antagonist phencyclidine-responsive transcripts in the rat brain. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada 2014 年 06 月 22 日~2014 年 06 月 26 日

〔図書〕(計 1 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

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 直樹 (YAMAMOTO, Naoki)  
東京都立多摩総合医療センター(臨床研究・教育研修センター(臨床研究部))・精神神経科・部長  
研究者番号: 70312296

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし