

平成30年6月13日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08633

研究課題名(和文) 孤発性統合失調症バイオマーカーの開発：基礎から臨床への橋渡し研究

研究課題名(英文) Developing novel blood-based protein biomarker for schizophrenia

研究代表者

大西 新 (Oh-Nishi, Arata)

島根大学・医学部・特任教授

研究者番号：00507014

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)：精神神経疾患の一つである統合失調症は生物学的なバイオマーカーが乏しく、効率的な治療が難しい精神疾患である。そこで、我々は有力な統合失調症モデル動物の一つであるMaternal immune activation (MIA)モデルラットの血清サンプルを用いてプロテオミクス技術によってバイオマーカー探索を行った結果、遊離イムノグロブリン軽鎖(FLC)がコントロールラットより優位に上昇していることを発見した。この血清FLCは実際の孤発性統合失調症患者でも同様に観察されることから、今後バイオマーカーを基にした新たな統合失調症診断検査薬の開発が可能になるのではないかと期待される。

研究成果の概要(英文)：Although several studies have been published that searched for clues to serodiagnostic markers of schizophrenia, serodiagnostic biomarkers for the patient have yet to become entrenched. Although the whole picture of the MIA model animal phenotype has not yet been clarified, we herein suggest its usefulness in our quest for serodiagnostic biomarkers of sporadic schizophrenia. We found augmentation of immunoglobulin (Ig) ; light chain in the serum proteome of the MIA model rats. We thereby studied Ig light chain contents in the commercially available sera of patients with sporadic schizophrenia to find elevation of both free Ig light chains (FLC). Our results imply that serum FLC assay together with pro-inflammatory cytokine measurements would be of use to stratify the MIA-associated subgroup among schizophrenia patient population and thereby to realize a serodiagnostic test for diagnosis of sporadic schizophrenia subpopulation.

研究分野：神経科学

キーワード：統合失調症 血清バイオマーカー MIAモデル

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は認知機能障害を主症状とし、人種や地域に差が無く人口の約1%が発症する精神疾患であるが、診断補助薬が乏しく診断が非常に難しい。近年、統合失調症患者の血液や髄液中を用いてバイオマーカーの開発が試みられているが実用化には至っていない。その理由の一つとして統合失調症は現在の診断法(面接診断)では確定診断が難しく、生物学的な病態が揃った患者群を集め研究することが難しい点がある

一方で、統合失調症はモデル動物を用いた基礎研究が盛んに行われており、統合失調症のモデル動物は複数提唱されている。有力なモデル動物の一つとして Maternal immune activation: MIA モデルラットがある。このモデルラットは妊娠中の感染症によって出生児の統合失調症発症リスクが増加するという疫学研究結果を基に開発されたモデルである。近年、このモデル動物は、統合失調症患者に類似してした行動障害(プレパルスインヒビション、社会性障害、メタンフェタミンチャレンジ、新規物探索行動等)を露呈することが報告されている(Patterson 2009)。近年、我々もこのモデル動物を作成し、脳組織を解析した結果、統合失調症患者死後脳知見と類似したドーパミン D2 受容体の障害や帯状回皮質における介在神経細胞の脱落等が観察された。これらの知見は MIA モデルが生物学的に統合失調症患者と類似した障害がを露呈することを示している。

## 2. 研究の目的

本研究では MIA モデルラットの血清サンプルを用いて臨床応用可能なバイオマーカーを開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

MIA モデル動物の血清タンパク質成分を二次元電気泳動によって網羅的に測定した結果に基づき、ターゲットタンパク質を推定する。推定されたタンパク質に対する特異抗体を作成し、その性質を明

らかににする。更に、研究用の統合失調症患者由来の血清サンプルを用いて検証を行う。

## 4. 研究成果

MIA モデルの血清成分に含まれるタンパク質成分を 2 次元電気泳動で展開したデータを統計的に解析した結果、IgK C がコントロールラットに比べて優位に増加していることが明らかになった(Fig.1)。IgK-C はイムノグロブリン軽鎖(Ig k light chain)を構成する成分であることから、それに対する特異抗体を作成し、ウェスタンブロット法によって MIA モデルラットにおける性質について検討を行った。その結果、Ig k light chain は炎症性サイトカインの上昇を伴って上昇することが知られているが、MIA ラットでは炎症性サイトカインである IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$  の上昇を伴わないことが分かった。更に Ig k light chain は MIA モデルラットにおいて生後初期から上昇を始めることが明らかになった

MIA モデルラットの研究結果は、Ig k light chain の増加は免疫細胞の一種である B 細胞の過活動を反映していることを示唆している。そこで、ヒトにおいて B 細胞の過活動の指標の一つである Free Ig light chain (FLC)を研究用に市販されている孤発性統合失調症患者血清サンプルを用いて調べ結果、炎症性サイトカイン(IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ )が検出されない血清サンプルにおいて正常群と比べ FLC が優位に上昇していることが明らかになった(Fig. 2)。

今回の研究結果は、炎症を伴わない血中 FLC 増加が統合失調症の新たなバイオマーカーになる可能性が示唆された。更にモデル動物の結果から、早期リスクマーカーとしても有用である可能性が示唆された。

Fig. 1

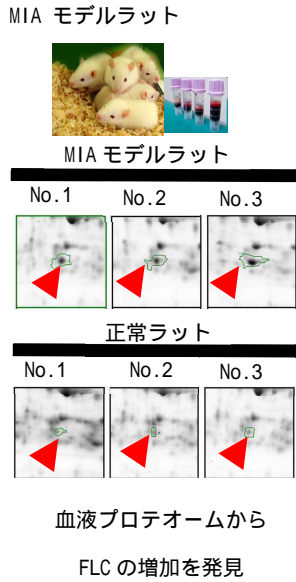
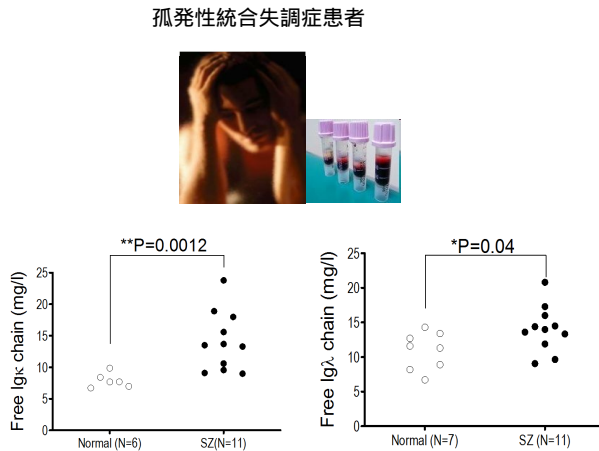


Fig.2



実際の患者でも血液 FLC の増加を確認！

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3件)

大西新  
Maternal immune activation (MIA) 関連疾患 血液バイオマーカーの測定法の検討 Medical Science Digest 43(12):2017

Oh-Nishi A. & Maeda T.  
How much can the disease proteomics contribute for overcoming intractable diseases?

Proteome letters 2017;2(2):53-58

Oh-Nishi A, et al  
A possible serologic biomarker for maternal immune activation-associated neurodevelopmental disorders found in the rat models.  
Neuroscience research 113 70

[学会発表](計4件)

大西新 他

Blood-based protein biomarker for neuropsychiatric disorders with immunological dysfunction

日本プロテオーム学会 2017

大西新 他

統合失調症血液マーカー候補タンパク質；遊離免疫グロブリン軽鎖 (FLC) の測定法

日本統合失調症学会 2017

Oh-Nishi A, et al

Developing novel blood-based protein biomarker for schizophrenia with MIA background

北米神経科学学会 2016

Oh-Nishi et al

Prenatal environmental factor and schizophrenia

日本神経科学学会 2015 シンポジウム

[図書](計0件)

[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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
無し

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

大西 新 (Oh-Nsihi, Arata)

島根大学・医学部・特任教授

研究者番号：00507014