

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09814

研究課題名(和文)オリゴデンドロサイト関連遺伝子発現制御に着目した初期精神病状態介入法の開発

研究課題名(英文)Pathology of schizophrenia by regulation of oligodendrocyte related-genes

研究代表者

前川 素子(Maekawa, Motoko)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号：50435731

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)：本研究では、『核内受容体がオリゴデンドロサイト関連遺伝子群の挙動を制御することにより統合失調症の病態に關与する』との仮説に基づき解析を行った。OLP6細胞株(未分化オリゴデンドロサイト系細胞)を用いた解析から、核内受容体RXR ligand添加によりオリゴデンドロサイト関連遺伝子群の発現が変動することを見いだした。また、野生型マウスに対するRXR agonist経口事前投与により、幻覚惹起物質として知られるMK-801に対する感受性が減弱することを見いだした。また、ヒトの毛根細胞を用いた解析から、統合失調症群では対照群と比較してRXRA遺伝子の発現が低下していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that specific nuclear receptors regulate expressions of multiple oligodendrocyte-related genes and that they are implicated in the schizophrenia pathology. We found that RXR agonist bexarotene increased the expression levels of the oligodendrocyte-related genes and that the RXR antagonist HX531 decreased them in the OLP6 cells (the oligodendrocyte cell line). The RXR agonist bexarotene also elicited a trend toward increased expression of those genes in wild type mice. Treatment of mice with bexarotene tended to suppress the hyper-locomotive responses induced by MK-801. Notably, expressions of the nuclear receptor genes were found to be down-regulated in hair follicles cells from individuals affected with schizophrenia. Taken together, these results suggest that the RXR system regulates oligodendrocyte-related genes, thereby playing a crucial role in the schizophrenia pathophysiology.

研究分野：精神医学

キーワード：オリゴデンドロサイト RXR 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の有力な病因仮説として、「脳の発達期における様々な侵襲が統合失調症の発症脆弱性形成の基盤になる」という神経発達障害仮説が知られている(Rapoport et al., 2012 等)。一方、脳発達期の侵襲の一つとして、脳発達期の低栄養状態が将来の発症リスクになり得ることを示唆する大規模疫学事象が知られている (Susser et al., 1996; St Clair et al., 2005)。また、統合失調症と栄養に関する臨床データとして多価不飽和脂肪酸との関連を示唆する知見が数多く報告されている (Hamazaki et al., 2016, 2015, 他、文献多数)。

我々は、これらの背景を踏まえ、『栄養素の中でも多価不飽和脂肪酸は健全な脳発達(特にオリゴデンドロサイトの発達)の促進に必須であり、胎児期・乳児期における多価不飽和脂肪酸の欠乏は将来の統合失調症の発症につながる』と考えた。この仮説を検証するため、脳発達期に多価不飽和脂肪酸欠乏餌を母獣に与えた動物(仔)を作製して検討したところ、このモデル動物では、統合失調症初期症状類似の行動変化が起こると同時に、大脳皮質前頭野において、統合失調症関連遺伝子として知られるオリゴデンドロサイト関連遺伝子群の発現低下が起こること、これらの変化の上流因子として核内受容体(多価不飽和脂肪酸を含む脂溶性の物質をリガンドとする転写因子)の存在が考えられることを見出した。

これらの結果から、「核内受容体がオリゴデンドロサイト関連遺伝子のマスターゾーンとして機能し、遺伝要因や環境要因などにより核内受容体を介したオリゴデンドロサイトの発達阻害が起こると統合失調症の脆弱性が形成される」という新たな作業仮説を立てた。

2. 研究の目的

申請者はこれまでの解析から、『脂質関連の核内受容体がオリゴデンドロサイト関連遺伝子群の挙動を制御することにより統合失調症の病態に関与するのではないかと着想するに至った。本研究では、1)オリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現を脂質関連の核内受容体(転写因子)が上位で制御する可能性、2)核内受容体 ligand (agonist) 投与による統合失調症様異常行動改善・発症予防の可能性、に着目して解析を行う。これらの解析を通して、統合失調症発症機序解明、および核内受容体を分子標的とした新規治療法/予防法開発の糸口を探る。

3. 研究の方法

(1) オリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現解析

in vitro: 核内受容体の agonist [bexarotene (Rxr)], antagonist [HX531]

(Rxr)]を、オリゴデンドロサイト系遺伝子を発現するラット視交差上核由来 OLP6 細胞株(未分化オリゴデンドロサイトのモデル、理研 BRC から入手)に添加し、24 h 培養した。細胞を回収して RNA を抽出し、定量的 RT-PCR(TaqMan 法)により遺伝子発現解析を行った。

in vivo: 野生型マウスに核内受容体の agonist [Bexarotene(Rxr)]を1日1回3週間経口投与した。薬物処理後のマウスの脳から大脳皮質前頭野を切り出して懸濁し、RNA を抽出し、TaqMan 法による quantitative reverse-transcription PCR (qRT-PCR)により、オリゴデンドロサイト関連遺伝子の定量的遺伝子発現解析を行った。

(2) 統合失調症関連行動解析

統合失調症類似行動の誘発: 野生型マウスに対して、(1)でオリゴデンドロサイト系遺伝子発現を負に制御すると判定された核内受容体 antagonist (HX531)を1日1回1週間腹腔内投与し、統合失調症類似行動を示すか検討した。

統合失調症類似行動の改善: 野生型マウスに対して、(1)でオリゴデンドロサイト系遺伝子発現を正に制御すると判定された核内受容体 agonist (bexarotene) を1日1回3週間経口投与し、薬物誘発性の統合失調症類似行動に影響を及ぼすかについて検討した。

(3) ヒト毛根細胞を用いた遺伝子発現解析

統合失調症患者群 52 名、対照群 62 名を含む first sample set と、統合失調症患者群 42 名、対照群 55 名を含む second sample set について、被験者の頭皮の毛根細胞から total RNA を抽出して cDNA を合成し、TaqMan 法による qRT-PCR を行った。

4. 研究成果

(1)

OLP6 細胞株(未分化オリゴデンドロサイト系細胞)を用いて、核内受容体 RXR パンアゴニスト bexarotene の添加実験を行った。bexarotene を添加した細胞では、オリゴデンドロサイト関連遺伝子群 (*Olig2*, *Cldn11*, *Mal*, *Mbp*) の発現が上昇することを見いだした。一方、OLP6 細胞株(オリゴデンドロサイト系細胞)に対して RXR パンアゴニスト HX531 の添加実験を行った結果、HX531 を添加した細胞ではオリゴデンドロサイト系遺伝子(*Cldn11*, *Mbp*)の発現が低下することを見出した。これらの結果により、統合失調症関連遺伝子として知られるオリゴデンドロサイト系遺伝子群の発現制御に核内受容体 RXR が関与する可能性が示唆された。

野生型マウスに核内受容体 RXR パンアゴニスト bexarotene を 1 日 1 回 3 週間経口投与し、前頭前野のオリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現解析を行ったところ、*Olig2* 遺伝子の発現が上昇することを見いだした。

これらの結果は、核内受容体 RXR がオリゴデンドロサイト関連遺伝子群の発現を上位で制御する可能性を示唆している。

(2)

核内受容体の機能低下と統合失調症発症脆弱性との因果関係を個体レベルで調べるため、薬理学的モデル(核内受容体アンタゴニスト投与マウス)を用いて精神疾患行動試験を行った。具体的には、培養細胞の系でオリゴデンドロサイト系遺伝子の発現を負に制御すると判断された RXR パンアンタゴニスト HX531 を野生型マウスに 1 日 1 回 1 週間腹腔内投与(0, 5, 10, 20mg/kg)し、精神疾患関連行動試験を行ったところ、HX531 投与マウス(20mg/kg)では Y 迷路試験、オープンフィールド試験で行動変化が認められた。核内受容体の作動薬が統合失調症様の異常行動を改善する可能性を検討するため、薬理学的統合失調症モデル(幻覚惹起物質として知られる NMDA 受容体アンタゴニストの MK-801 を投与したマウス)を用いて、精神疾患行動試験を行った。具体的には、培養細胞の系でオリゴデンドロサイト系遺伝子の発現を正に制御すると判断された RXR パンアゴニスト bexarotene を野生型マウスに 1 日 1 回 3 週間経口事前投与(30mg/kg)し、MK-801 に対する感受性を調べた。その結果、bexarotene 事前投与群では、対照群と比較して自発活動の減弱傾向が認められた。

(3) 核内受容体がヒトの統合失調症の病態生理と関連があるかを検証する目的で、「毛根細胞」という新たな生体試料(Maekawa et al., 2015)を用いて、健常者および統合失調症患者の毛根細胞を用いて核内受容体遺伝子とオリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現状態を調べた。その結果、first sample set において、統合失調症群で核内受容体遺伝子 *RXRA* の発現低下が認められることを見いだした。また、核内受容体遺伝子の発現と、一部のオリゴデンドロサイト系遺伝子の発現が正相関することも見いだした。

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 11 件)

Matsuura A, Ishima T, Fujita Y,

Iwayama Y, Hasegawa S, Kawahara-Miki R, Maekawa M, Toyoshima M, Ushida Y, Suganuma H, Kida S, Yoshikawa T, Iyo M, Hashimoto K. “Dietary glucoraphanin prevents the onset of psychosis in the adult offspring after maternal immune activation.” *Sci Rep.* 2018; 8(1):2158. doi: 10.1038/s41598-018-20538-3. 査読有り

Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balan S, Ohba H, Hisano Y, Nozaki Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Iwamoto K, Bundo M, Osumi N, Takahashi E, Takashima A, Yoshikawa T. “Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes.” *Transl Psychiatry.* 2017; 7(9):e1229. 査読有り

Morimura N, Yasuda H, Yamaguchi K, Katayama KI, Hatayama M, Tomioka NH, Odagawa M, Kamiya A, Iwayama Y, Maekawa M, Nakamura K, Matsuzaki H, Tsujii M, Yamada K, Yoshikawa T, Aruga J. “Autism-like behaviours and enhanced memory formation and synaptic plasticity in *Lrln2/SALM1*-deficient mice.” *Nat Commun.* 2017; 8:15800. doi: 10.1038/ncomms15800. 査読有り

Balan S, Yamada K, Iwayama Y, Hashimoto T, Toyota T, Shimamoto C, Maekawa M, Takagai S, Wakuda T, Kameno Y, Kurita D, Yamada K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Yoshikawa T. “Comprehensive association analysis of 27 genes from the GABAergic system in Japanese individuals affected with schizophrenia.” *Schizophr Res.* 2017; 185:33-40. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.003. 査読有り

Hamazaki K, Maekawa M, Toyota T, Iwayama Y, Dean B, Hamazaki T, Yoshikawa T. “Fatty acid composition and fatty acid binding protein expression in the postmortem frontal cortex of patients with schizophrenia: A case-control study.” *Schizophr Res.* 2016; 171(1-3):225-32. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.014. 査読有り

Liu X, Shimada T, Otowa T, Wu YY, Kawamura Y, Tochigi M, Iwata Y, Umekage T, Toyota T, Maekawa M,

Iwayama Y, Suzuki K, Kakiuchi C, Kuwabara H, Kano Y, Nishida H, Sugiyama T, Kato N, Chen CH, Mori N, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K, Tokunaga K, Sasaki T, Gau SS. "Genome-wide Association Study of Autism Spectrum Disorder in the East Asian Populations." *Autism Res.* 2016; 9(3):340-9. doi: 10.1002/aur.1536. 査読有り

Ebrahimi M, Yamamoto Y, Sharifi K, Kida H, Kagawa Y, Yasumoto Y, Islam A, Miyazaki H, Shimamoto C, Maekawa M, Mitsushima D, Yoshikawa T, Owada Y. "Astrocyte-expressed FABP7 regulates dendritic morphology and excitatory synaptic function of cortical neurons." *Glia.* 2016; 64(1):48-62. doi: 10.1002/glia.22902. 査読有り

前川素子, 和田唯奈「統合失調症と毛根細胞の遺伝子発現」*生体の科学*; 2016, 67: 483-487.
<https://webview.isho.jp/journal/detail/abs/10.11477/mf.2425200530> 査読無し

Maekawa M, Iwayama Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Hisano Y, Toyota T, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Takagai S, Yamada K, Ota M, Fukuchi S, Okada Y, Akamatsu W, Tsujii M, Kojima N, Owada Y, Okano H, Mori N, Yoshikawa T. "Investigation of the fatty acid transporter-encoding genes SLC27A3 and SLC27A4 in autism." *Sci Rep.* 2015; 5:16239. doi: 10.1038/srep16239. 査読有り

Hamazaki K, Maekawa M, Toyota T, Dean B, Hamazaki T, Yoshikawa T. "Fatty acid composition of the postmortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder." *Psychiatry Res.* 2015; 227(2-3):353-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.01.004. 査読有り

Kagawa Y, Yasumoto Y, Sharifi K, Ebrahimi M, Islam A, Miyazaki H, Yamamoto Y, Sawada T, Kishi H, Kobayashi S, Maekawa M, Yoshikawa T, Takaki E, Nakai A, Kogo H, Fujimoto T, Owada Y. "Fatty acid-binding protein 7 regulates function of caveolae in astrocytes through expression of caveolin-1." *Glia.* 2015; 63(5):780-94. doi: 10.1002/glia.22784. 査読有り

〔学会発表〕(計 12 件)

前川素子, 吉川武男「発達期の多価不飽和脂肪酸摂取不足による統合失調症ハイリスク状態形成メカニズムの検討」第123回日本解剖学会総会・全国学術集会、2018年3月30日(東京都・武蔵野市、日本医科大学武蔵境校舎・日本獣医生命科学大学)

前川素子「基礎と臨床をつなぐ精神疾患研究」東北大学男女共同参画セミナー、2017年10月30日(宮城県・仙台市、東北大学片平キャンパス)

前川素子「脳発達期の栄養摂取とマウス講堂の関連」医療心理懇談会第二回集会、2017年10月26日(東京都・新宿区、エステック情報ビル 21階)

前川素子, 吉川武男「発達期の多価不飽和脂肪酸摂取が統合失調症ハイリスク状態の形成に関わる可能性の検討」第6回日本DOHaD学会、2017年9月27日(東京都・新宿区、早稲田大学理工学術院西早稲田キャンパス)

前川素子, 浜崎景, 木村哲也, 渡辺明子, 岩山佳美, 大西哲生, 豊島学, 岩本和也, 高島明彦, 吉川武男「神経発達期の多価不飽和脂肪酸欠乏による統合失調症前駆モデルの解析」日本脂質栄養学会第26回大会、2017年9月22日(東京都・千代田区、学術総合センター一橋講堂)

Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, Kimura T, Hamazaki K, Balan S, Ohba H, Hisano Y, Nozaki Y, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Iwaoto K, Bundo M, Osumi N, Takahashi E, Takashima A, Yoshikawa T

"Polyunsaturated fatty acid deficiency during early neurodevelopmental stages can cause vulnerability to psychosis, through epigenetic changes in nuclear receptor genes" 第40回日本神経科学大会、2017年7月20日(千葉県・千葉市、幕張メッセ)

島本知英, 大西哲生, 江崎加代子, 前川素子, 渡辺明子, 豊島学, 杉山栄二, 大和田祐二, 瀬藤光利, 吉川武男「質量分析法を用いた統合失調症関連脂質の探索」第12回日本統合失調症学会、2017年3月24日(鳥取県・米子市、米子コンベンションセンター-BID SHIP)

前川素子, 大西哲生, 豊島学, 豊田倫子, 松崎秀夫, 森則夫, 吉川武男「毛根細胞を用いた精神疾患関連遺伝子の発現解析」第49回精神薬療報告会、2016年12月2日(大阪府・豊中市、千里ライフサイエンスセンター)

島本知英, 大西哲生, 江崎加代子, 前川素子, 渡辺明子, 豊島学, 杉山栄二, 大和田祐二, 瀬藤光利, 吉川武男「イメージング質量分析法を用いた統合失調症関連脂質の探索」第29回日本分子生物

学会年会, 2016年12月1日(神奈川県・横浜市、パシフィコ横浜)

前川素子 “Lipids and psychiatric disorders”春の神経発生研究会(招待講演), 2016年4月13日(宮城県・仙台市、東北大学片平キャンパス北門会館)
Maekawa M “Prenatal fatty acid deficiency may cause vulnerability of early psychosis through transcriptional factor regulatory system” International symposium for RIKEN Epigenetics Program 2016, 2016年2月15日(埼玉県・和光市、理研和光キャンパス)

“Scalp Hair Follicles as biological samples for diagnosis of psychiatric diseases” Maekawa M, Yoshikawa T, 第38回日本神経科学大会, 2015年7月28日(兵庫県・神戸市、神戸国際会議場)

〔図書〕(計 1 件)

“うつ病の臨床: 現代の病理と最新の治療「遺伝子発現からみたうつ病の神経科学」” 前川素子, 豊島学, 吉川武男, 最新医学社, 2016, 232 (32-37 を分担)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 発毛組成物
発明者: 吉川武男, 前川素子, 大西哲生
権利者: 国立研究開発法人理化学研究所
種類: 特許
番号: 特願 2015-199432
出願年月日: 2015年10月2日
国内外の別: 国内

取得状況(計 1 件)

名称: 神経再生のための飲食品
発明者: 紺谷昌仙, 石倉義之, 大隅典子, 前川素子
権利者: サントリーホールディングス株式会社、国立大学法人東北大学
種類: 特許
番号: 特許: 第 6104356 号, 特願: 2015-256885
取得年月日: 2017年3月10日
国内外の別: 国内

〔その他〕

理化学研究所よりプレスリリース、URL:
http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170905_2/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前川 素子 (MAEKAWA, Motoko)
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総

合研究センター・研究員
研究者番号: 50435731

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

吉川 武男 (YOSHIKAWA, Takeo)
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー
研究者番号: 30249958

大西 哲生 (OHNISHI, Tetsuo)
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・副チームリーダー
研究者番号: 80373281

豊島 学 (TOYOSHIMA, Manabu)
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員
研究者番号: 90582750

島本 知英 (SHIMAMOTO, Chie)
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員
研究者番号: 90755117

(4) 研究協力者

()