

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07578

研究課題名(和文) 一細胞遺伝子発現解析の実現による統合失調症病態メカニズム解明と創薬への応用

研究課題名(英文) Novel approaches to drug development of schizophrenia

研究代表者

前川 素子 (Maekawa, Motoko)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50435731

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症病態形成に関わる環境要因の一つとして、脳発達期の栄養欠乏が知られている。我々は、脳発達期栄養欠乏統合失調症モデル動物を作製し、脳内で「核内受容体Pparaの機能低下」が起きることを見出した。本研究では、PPARAと統合失調症の関連を調べるため、ヒトとマウスの系で解析を行なった。その結果、統合失調症患者で「稀ではあるが機能的変化につながる」PPARA遺伝子の4変異を同定した。また、Pparaノックアウトマウスが統合失調症様行動変化、シナプス形態変化を示すことを見出した。さらに、薬剤性統合失調症モデルを用いた解析により、Pparaアゴニストが統合失調症様表現型の改善に役立つことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて、これまで主に脂質代謝との関連について研究されてきた核内受容体PPARAという分子が、意外にも統合失調症病態メカニズム形成に関わることを示した。また、統合失調症治療薬として、今回新たにPPARAアゴニストが候補になりうるという新しい道筋を示した。PPARAのアゴニストは、脂質代謝治療薬として臨床で広く使用されていることから、より臨床応用に近い治療標的を提示した点が本研究の特徴であると言える。一方で、PPARAのアゴニストの詳細な作用メカニズムは不明なため、今後さらに解析が必要であると考えている。

研究成果の概要(英文)：We generated a model mouse that mimics the nutritional deficiency during brain development and showed that the mice exhibit schizophrenia-like phenotypes. We also revealed that dysfunction of the nuclear receptor PPARA, which uses fatty acids as endogenous ligands, may cause the risk of the phenotypes in this animal (Maekawa et al., 2017). Furthermore, we identified four variants of the PPARA gene are associated with functional changes in patients with schizophrenia. Additionally, we reported that Ppara knockout mice show schizophrenia-like behavioral changes and exhibit synaptic morphology changes similar to those observed in postmortem brains of individuals with schizophrenia. In addition, we found that PPARA agonists improved the phenotype of a drug-induced model mouse of schizophrenia (Wada, Maekawa et al., 2020). These results indicate that PPARA dysfunction is involved in the pathophysiology of schizophrenia and it shows that PPARA is a new therapeutic target for schizophrenia.

研究分野：分子精神医学

キーワード：統合失調症 治療 PPARA $\alpha$  シナプス 行動 遺伝子変異 栄養 脂質代謝

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

代表的な精神疾患である統合失調症は、生涯罹患率が約1%と比較的高く、思春期前後に好発し、将来が囁望される若者の未来を奪うことから大きな社会問題であり続けている。しかし多くの場合治療効果は不十分であり、さらに予防に関しては殆ど手つかずの状況である。その主要な原因として、現状では統合失調症の発症メカニズムに対する理解が進んでいないことが挙げられる。一方で、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)。この背景を踏まえ、申請者が栄養学的統合失調症モデル動物(胎児期に多価不飽和脂肪酸を欠乏状態にしたマウス)を作製して検討したところ、この動物では、統合失調症初期症状類似の行動変化が起こると同時に、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)「PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)  $\alpha$ 」の存在が考えられることを見出した(Maekawa et al., 2017)。本研究では、PPAR $\alpha$ に着目して、ヒトとマウスの系で統合失調症病態生理との関連を調べた。

### 2. 研究の目的

「PPAR $\alpha$ が、どのような機序で統合失調症のリスク形成に関与しているのか?」、「PPAR $\alpha$ が統合失調症の治療ターゲットになり得るか?」という問いについて調べる。

### 3. 研究の方法

- (1) Molecular inversion probe (MIP)法によるターゲットシーケンシング: 日本人の統合失調症患者1,200人(男性657人 49.1 ± 14.0歳, 女性543人 51.1 ± 14.4歳)のゲノムDNAをRXR, PPAR遺伝子群のシークエンスに使用した。6遺伝子(RXRA, RXRB, RXRG, PPARA, PPARD, PPARG)のコーディングエクソンおよびエクソン-イントロン境界をカバーするように、MIPgen (<http://shendurelab.github.io/MIPGEN/>)を用いて116のプローブを設計し、次世代シーケンシング(next-generation sequencing: NGS)を行った。変異は、ミスセンスおよびloss-of-function (LoF) 変異(stop gained 変異, stop lost 変異, start lost 変異, splice donor site 変異, splice acceptor site 変異)の判定をした。検出した変異については、サンガー法によって確認を行った。
- (2) *in silico* 解析による変異タンパク質機能予測: 同定した変異について、以下の5つのwebツールを用いてタンパク質機能予測を行った。REVEL (<https://sites.google.com/site/revelgenomics/>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), PMut (<http://mmb.irbbarcelona.org/PMut/>), PROVEAN ([http://provean.jcvi.org/seq\\_submit.php](http://provean.jcvi.org/seq_submit.php)), SIFT ([https://sift.bii.a-star.edu.sg/www/SIFT\\_seq\\_submit2.html](https://sift.bii.a-star.edu.sg/www/SIFT_seq_submit2.html))。5種類全てのツールで「有害」と予測された場合に、その変異を「有害である」と定義した。
- (3) コンストラクト作製: ヒト胎児脳cDNA (Human fetal brain Marathon-Ready cDNA; Takara, Shiga, Japan)を鋳型として、PPARA遺伝子のopen reading frame (ORF)をプライマーセット(PPARA forward: 5'-CAGGTACCACCACCATGGTGGACACGGAAAGCCC-3'; PPARA reverse: 5'-CTGGATCCTCAGTACATGTCCCTGTAGATCTCC-3')を用いたPCR (polymerase chain reaction)により増幅した。増幅されたcDNAは哺乳動物発現ベクターpcDNA3 (Invitrogen)にクローニングした。挿入されたcDNAはcytomegalovirus (CMV)プロモーターにより発現が誘導される。Site-directed mutagenesisを行い、5つのPPAR $\alpha$ 変異体発現コンストラクト[His117Gln, Arg141Cys, Arg226Trp, Cys122Ser, Arg128Thr]を作製した。
- (4) レポーターアッセイ: 解析には、CV-1細胞を用いた。5~10 × 10<sup>5</sup> cellsを10 mlの培地に懸濁し10 cmディッシュに播種し、37 °C、5% CO<sub>2</sub>の条件下で培養した。培地は、基本培地Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Wako, Osaka, Japan)に10% (v/v) fetal bovine serum (FBS, SAFC Bioscience, Brooklyn, Australia)と100 units/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin (Nacalai, Kyoto, Japan)を添加したものをを用いた。次に、アッセイ用培地[組成: DMEM (フェノールレッド不含, L-グルタミン不含) (Wako), 10% (v/v) CS-FBS, 2 mM Glutamax, 100 units/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin]を用いて24ウェルプレート(Thermo Fisher Scientific)に1ウェルあたり5 × 10<sup>4</sup> cellsで播種した。37 °C、5% CO<sub>2</sub>の条件で24時間培養した後、トランスフェクション試薬Viafect (Promega, Madison, USA)を用いてpcDNA3-PPAR $\alpha$ -WTとレポータープラスミドとしてSignal PPAR Reporter (luc) Kit (QIAGEN)のPPAR Signal Reporter (PPAR 応答性ホタルルシフェラーゼ発現コンストラクト、恒常的ウミシイタケルシフェラーゼ発現コンストラクトの40:1混合物)を、各条件3ウェルずつトランスフェクションした。ウミシイタケルシフェラーゼ活性は内部標準として使用した。トランスフェクションから24時間後に細胞溶解液を回収した。シングルチューブルミノメータ(Lumat LB9507, ベルトールドジャパン, Tokyo, Japan)でホタルおよびウミシイタケルシフェラーゼの発光を測定した。転写活性化能は[ルシフェラーゼ発光(ホタル)]/[ルシフェラ

ーゼ発光 (ウミシイタケ) ]の比として算出した。毎回の実験は triplicate とし、同様の実験を計 4 回行なった。

- (5) *Ppara* knock out マウスの作製: 近交系 B6J マウスの遺伝的バックグラウンドで、*Ppara* 遺伝子の最初のコーディングエクソン (exon 3) を Clustered regularly interspaced palindrome repeat /Cas9 nickase (CRISPR/Cas9n)法によりターゲティングした。B6J 接合子に 5 ng/ml Cas9 nickase mRNA (System Biosciences, Mountain View, CA)および 2 種類の single guides (sgRNAs, それぞれ 5 ng/ml) の混合液をマイクロインジェクションした。sgRNAs [*Ppara*-upstream (target sequence: 5'-TCCAGAGCTCTCCTCACCGATGG-3') および *Ppara*-downstream (target sequence: 5'-TTTGCAGACTACCACTACTTAGG-3'), 下線部は PAM 配列を示す]は T7 gRNA Smart Nuclease Synthesis Kit (System Biosciences)を使用して *in vitro* で合成した。帝王切開により得た仔の尾から抽出した DNA を鋳型に標的領域を PCR にて増幅し、構造を調べた。PCR には primer set A (forward 1: 5'-ATCCTGGATCTATACGTGTGTACC-3' および reverse 1: 5'-TCTGTCTCTGTGCATCTTGCTG-3' または reverse 2 (in deletion region): 5'-AGCCCGGACAGCTTCCTAAGTA-3')を使用した。有望な変異対立遺伝子をもつかどうかについて、pCR2.0 vector (Invitrogen)にサブクローニングした後、PCR 産物のシーケンスを行いさらなる分析を行った。Exon 3 と隣接する intron 領域にまたがる 733 bp の欠失を含む変異対立遺伝子をもつ仔マウス(#417)を founder として用いた。*Ppara*タンパク質の欠損はウエスタンブロット法により *Ppara* KO マウスの肝臓組織を用いて確認した。マウスのジェノタイピングには、プライマーセット(forward 1: 5'-ATCCTGGATCTATACGTGTGTACC-3' および reverse 1: 5'-TCTGTCTCTGTGCATCTTGCTG-3' または reverse 2 (in deletion region): 5'-AGCCCGGACAGCTTCCTAAGTA-3')を用いた PCR を行なった後、アガロースゲルを用いた電気泳動により判別を行った。マウスは 4-5 匹ずつケージに入れ、12 時間の明暗サイクル (8:00 点灯) で、温度、湿度を制御した部屋で飼育した。マウスは標準の実験用固形試料と水を利用できた。

- (6) 行動解析:

プレパルス抑制 (prepulse inhibition: PPI) 試験: PPI 試験は驚愕反射測定システムを備えた装置(O' Hara & Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用いて実施した。テストセッションは 70 回の試行で構成された。それぞれの試行はペアの prepulse (0, 70, 74, 78, 82, 86 dB[A])-pulse (115 dB[A]) の刺激、また prepulse-pulse のペアの刺激を与えなかったものの 7 種類の試行をランダムな順で各 10 回ずつ実施した。PPI のバックグラウンドノイズは 65 dB、刺激間の間隔は 10~20 秒 (平均 15 秒)、prepulse の開始から pulse の開始までの時間は 100 ms、prepulse の持続時間は 20 ms、pulse の持続時間は 40 ms の条件で行なった。%PPI は次のように計算した:  $[(ASR \text{ amplitude of trial without prepulse}) - (ASR \text{ amplitude of trial with prepulse})] / (ASR \text{ amplitude of trial without prepulse}) \times 100$ 。

マーブル埋め試験: 透明なプラスチック製のケージ(196 × 306 × 166 mm; W × D × H)に、白い紙製の床敷(Paperclean, Japan SLC)を深さ 4 cm まで入れた。Habituation trial として、マウスをテストケージに 30 分間入れた後ホームケージに戻した。次に、20 個のガラス製のマーブルをテストケージの床敷上に均等に配置した。Test trial として、マウスをテストケージに 30 分間入れた。表面積の 3 分の 2 以上が埋もれたマーブルの数をカウントした。

その他、9 種類の精神疾患関連行動試験 (尾懸垂試験、オープンフィールド試験、3 チャンバー試験、新奇物体認識試験、ホームケージ活動性試験、Y 字迷路試験、スクロース嗜好性試験、MK-801 感受性試験) を行なった。また、全ての行動試験は 10:00-18:00 の間に行った。

- (7) スパイン解析: マウスはイソフルラン (Pfizer, Sandwich, UK) により深麻酔し、4% PFA in PBS により経心的に灌流固定を行い、脳組織を取り出した。脳組織を、ピブラトームを用いて冠状面で 200 μm の厚さに切断した。Lipophilic dye (DiI, Invitrogen)をタングステン粒子 (直径 1.7 μm; Bio-Rad) にコートした。DiI コートした粒子を切片に Helios Gene Gun system (Bio-Rad)を用いて打ち込んだ。切片は共焦点顕微鏡 (Olympus)を用いて画像化した。両耳線前の 5.14-5.78 mm の間、medial prefrontal cortex (mPFC)の第 5 層に存在する錐体ニューロンをランダムにカウントした。画像を 0.45 μm ごとに取得し、ImageJ および Spiso-3D を使用して 3D 再構成を行なった。第二分岐樹状突起から約 50-100 μm の範囲の樹状突起スパインを解析対象とした。スパインは 5 種類の形態 (filopodia 型、thin 型、stubby 型、mushroom 型、branched 型)に分類した。
- (8) RNA-seq 解析: マウス脳の前頭前野 (medial prefrontal cortex: mPFA) から、miRNeasy Mini Kit (QIAGEN) を用いて total RNA を抽出した。TruSeq Stranded mRNA Sample Prep Kit (Illumina, San Diego, CA, USA) を用いて、cDNA ライブラリーを作製した [2.0 μg, RNA integrity number (RIN) ≥ 8.7]。cDNA ライブラリーの品質は、2100 Bio-Analyzer (Agilent, Santa Clara, CA)を用いて評価した。NovaSeq 6000 プラットフォーム (Illumina) 上で 150-bp paired-end read format で配列決定した。シーケンスリードは、STAR (v.2.6.0c) を用いてマウスゲノム配列 (NCBI, GRCm38/mm10) にマッピングされた。リードマッピングに基づ

き、Genedata Profiler Genome software (v.13.0.11) (Genedata, Basel, Switzerland)を用いて発現量を定量化した。FPKM < 1 または fragments < 16 の遺伝子は、発現解析の前に削除した。群間の比較は、Excel ソフトウェア (Microsoft, Redmond, WA, USA) を用いて統計的に評価した。発現の有意な変化は、以下の基準に基づいて定義した:  $\log_2 |\text{fold change}| > 0.1$  or  $< -0.1$  and  $p\text{-value} < 0.05$ 。パスウェイ解析は IPA (QIAGEN) を用いて実施した。

- (9) PPAR $\alpha$ アゴニストの効果の検討: 近交系 Slc:ddY (ddY)マウスを SLC Japan (Shizuoka, Japan) から購入した。ddY マウス (6 週齢) を次の 4 つのグループに分けた: (1) Saline/vehicle, (2) Saline/fenofibrate (100 mg/kg body weight/day) (Sigma), (3) PCP (10 mg/kg body weight/day)/vehicle, (4) PCP/fenofibrate。これらのマウスに、6 週齢から 8 週齢まで、PCP (phencyclidine; 10 mg/kg body weight/day) または生理食塩水を 1 日 1 回 2 週間、腹腔内投与した。その後、フェノフィブラート (100 mg/kg/day) および、対照群として corn oil (vehicle) を 1 日 1 回、4 週間経口投与した。スパイン解析は 12 週齢で行った。マウスは 4-5 匹ずつケージに入れ、12 時間の明暗サイクル (8:00 点灯) で、温度、湿度を制御した部屋で飼育した。マウスは標準の実験用固形試料と水を利用できた。

#### 4. 研究成果

- (1) 統合失調症患者ゲノムにおける RXR/PPAR 遺伝子変異解析:

RXR/PPAR 遺伝子の変異スクリーニング: 統合失調症患者 1,200 例のゲノム DNA 検体を用いて RXRA、RXRB、RXRG、PPARA、PPARD、PPARG 遺伝子について、MIP 法によるエクソリシーケンスを行った。MIP 法では 229 変異を検出した。229 変異について、サンガーシーケンスによる確認を行い、最終的に 23 の非同義置換を伴う一塩基置換変異と 1 つのスプライスアクセプターサイト変異 (PPARA c.209-2delA) を同定した。一般人口の比較対照として、東北メディカル・メガバンク機構 (Tohoku Medical Megabank organization: ToMMo, <https://ijgvd.megabank.tohoku.ac.jp/>) で公開している 3,554 人(当時)の全ゲノム解析の情報 (ToMMo 3.5KJPN) を利用した。また、5 つの web ツールによる変異タンパク質機能予測解析を実施した。その結果、最終的に、PPARA 遺伝子の 3 つのミスセンス変異 PPAR $\alpha$  His117Gln, Arg141Cys, Arg226Trp、1 つのスプライスアクセプターサイト変異 c.209-2delA 変異に注目した。

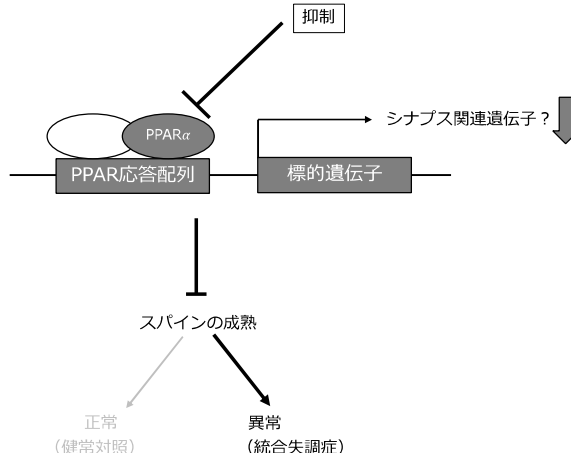
レポーターアッセイ: 統合失調症で同定した PPARA 遺伝子の 3 ミスセンス変異について、転写因子としての機能に与える影響を評価するため、ルシフェラーゼアッセイを行った。本研究では、陽性対照として Cys122Ser、Arg128Thr の 2 つの変異体を用いた。CV-1 細胞を用い、野生型または PPAR $\alpha$  変異体発現コンストラクトおよびレポーターコンストラクトをトランスフェクションし、レポーター活性を測定した。その結果、野生型と比較して、His117Gln 変異体で約 3 割、Arg141Cys 変異体で約 4 割、Arg226Trp 変異体で約 5 割、レポーター活性が低下していた。陽性対照として用いた Cys122Ser 変異体、Arg128Thr 変異体については、野生型と比べて約 9 割レポーター活性が低下した。上記の実験については、同一条件で 4 回実験を行い、4 回とも同様の結果を得た。

- (2) Ppara KO マウスを用いた解析

行動解析: Ppara 欠損が、ヒト患者の精神障害に類似の行動異常を示す可能性を検討するため、様々な行動試験を行った。まず、感覚運動ゲーティング機能 (特定の感覚に注意を向けるため、余分な感覚の刺激を排除する機能で、統合失調症ではこの機能が減弱している) を評価することができるプレパルス抑制 (PPI) 試験を実施した。

Ppara KO マウスで %PPI の低下を認めた [two-way (prepulse x genotype) repeated-measures ANOVA; genotype effect:  $p = 0.0475$ , prepulse effect:  $p < 0.0001$ , interaction (genotype x prepulse):  $p = 0.6080$ ].

さらに Fisher's LSD post hoc test により多重比較を行い、Ppara KO マウスでは各プレパルスレベルの %PPI が有意に低下することを見出した (70 dB,  $p = 0.0365$ ; 78 dB,  $p = 0.0470$ ; 82 dB,  $p = 0.0495$ ; 86 dB,  $p = 0.0902$ )。また、マーブル埋め試験を実施し、不安様行動の有無を評価した。その結果、KO マウスでは WT よりも埋められたマーブルの数が有意に多いことを明らかにした。この結果は、KO マウスでは統合失調症患者が示す臨床症状の一つとして知られる不安レベルが亢進していることを示している。その他に、オープンフィー



PPAR $\alpha$ 機能低下による統合失調症病態形成の可能性

ルド試験、新規物体認識試験、Y字迷路テスト、3チャンバー社会的相互作用テスト、ホームケージ活動性試験、尾懸垂テスト、強制水泳テスト、MK-801感受性試験、スクロース嗜好性試験を行なったが、これらの行動試験においてはWT、KOマウス間で有意な差は認められなかった。

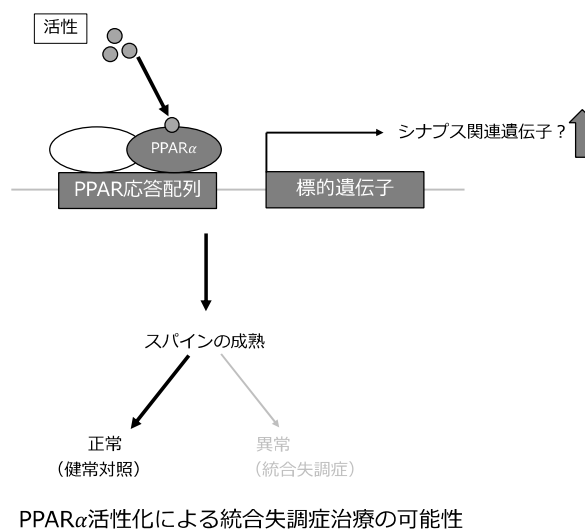
スパイン形態の解析: 統合失調症患者の死後脳および統合失調症モデル動物の脳では、大脳皮質錐体細胞樹状突起スパイン密度の低下やスパインサイズの変化などが報告されている。そこで、スパイン形態における Ppara 機能欠失の影響を調べるため、mPFC の錐体細胞のスパイン解析を行った。解析の結果、KO マウスでは、WT マウスに比べてスパイン密度が有意に低かった。これは統合失調症死後脳でみられる結果と一致している。また、スパインを5種類の形態に分類したところ、KO マウスでは成熟型スパイン(特に mushroom 型スパイン)の割合が減少し、未成熟型スパイン(特に filopodia 型スパイン)の割合が増加していた。Ppara Hetero (Het) マウスでは、成熟型スパインの割合の減少(特に mushroom 型、stubby 型)と未成熟型スパイン密度の増加(特に Thin 型)を示したが、スパイン密度は変化しなかった。

RNA-seq 解析: PPAR $\alpha$  の下流因子を探索する目的で、Ppara KO マウスと野生型マウスの大脳皮質を用いて、RNA-seq 法により網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、Ppara KO マウスでは、シナプス形成に関連する遺伝子の発現変動が起きていることが分かった。これらの遺伝子については、プロモーター領域に PPAR $\alpha$  の結合コンセンサス配列が複数存在していることから、PPAR $\alpha$  が直接的にこれらの発現を制御している可能性が考えられた。

### (3) PPAR $\alpha$ アゴニストの効果の検討

スパイン形態の解析: 薬理的統合失調症モデルマウスである PCP 投与マウスでは、mPFC のスパイン密度が有意に減少していること、成熟スパイン(特に Mushroom 型スパイン)の減少と未成熟スパイン(特に Filopodia 型)の増加が認められることを明らかにした。PPAR $\alpha$  を標的とした統合失調症治療の可能性を検討するため、PPAR $\alpha$  アゴニストであるフェノフィブラートを用いて評価を行った。フェノフィブラートは、血液脳関門を通過することが過去に報告されている薬剤である。まず、フェノフィブラート投与による副作用の有無を調べるため、フェノフィブラート投与マウスの血漿を用いて血液生化学検査を行い、いずれの指標も正常の範囲内であることを確認した。PCP 投与マウスで見られるスパイン形態の異常が回復するか調べるため、PCP 投与マウスに対してフェノフィブラートを投与し、スパイン解析を行った。その結果、フェノフィブラート投与によってスパイン密度は変化しなかった。しかし、フェノフィブラート投与によって成熟スパイン(特に Mushroom 型スパイン)の割合の減少が軽減した。

フェノフィブラートの事前投与は MK-801 感受性を低下させる: 次に、NMDA 受容体阻害薬 MK-801 の急性単回投与による自発運動量の誘発に対するフェノフィブラートの効果を検討した。MK-801 感受性試験は、統合失調症に類似する行動変化を解析するモデルとして報告されている。B6J マウスに対してフェノフィブラートを経口で2週間投与し、フェノフィブラート最終投与の24時間後、MK-801 (0.15 mg/kg) を皮下注射した。その結果、フェノフィブラートの事前投与群では、MK-801 による自発活動量の亢進反応が有意に抑制された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Balan S, Iwayama Y, Ohnishi T, Fukuda M, Shirai A, Yamada A, Weirich S, Schuhmacher M K, Dileep K V, Endo T, Hisano Y, Kotoshiba K, Toyota T, Otowa T, Kuwabara H, Tochigi M, Watanabe A, Ohba H, Maekawa M, Toyoshima M, Sasaki T, Nakamura K, Tsujii M, Matsuzaki H, Zhang Y. J., Jeltsch A, Shinkai Y, Yoshikawa T	4. 巻 26
2. 論文標題 A loss-of-function variant in SUV39H2 identified in autism-spectrum disorder causes altered H3K9 trimethylation and dysregulation of protocadherin -cluster genes in the developing brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 7550 ~ 7559
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-021-01199-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ohnishi T, Kiyama Y, Arima-Yoshida F, Kadota M, Ichikawa T, Yamada K, Watanabe A, Ohba H, Tanaka K, Nakaya A, Horiuchi Y, Iwayama Y, Toyoshima M, Ogawa I, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Balan S, Arai M, Miyashita M, Toriumi K, Nozaki Y, Kurokawa R, Suzuki K, 8名省略, Yoshikawa T	4. 巻 13
2. 論文標題 Cooperation of LIM domain binding 2 (LDB2) with EGR in the pathogenesis of schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e12574
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/emmm.202012574	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wada Y, Maekawa M, Ohnishi T, Balan S, Matsuoka S, Iwamoto K, Iwayama Y, Ohba H, Watanabe A, Hisano Y, Nozaki Y, Toyota T, Shimogori T, Itokawa M, Kobayashi T, Yoshikawa T	4. 巻 62
2. 論文標題 Peroxisome proliferator-activated receptor as a novel therapeutic target for schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103130 ~ 103130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ebiom.2020.103130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Maekawa M, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto-Mitsuyama C, Hamazaki K, Balan S, Wada Y, Esaki K, Takagai S, Tsuchiya K J, Nakamura K, Iwata Y, Nara T, Iwayama Y, Toyota T, Nozaki Y, Ohba H, Watanabe A, Hisano Y, Matsuoka S, Tsujii M, Mori N, Matsuzaki H, Yoshikawa T	4. 巻 2
2. 論文標題 A potential role of fatty acid binding protein 4 in the pathophysiology of autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcaa145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcaa145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Balan S, Ohnishi T, Watanabe A, Ohba H, Iwayama Y, Toyoshima M, Hara T, Hisano Y, Miyasaka Y, Toyota T, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Numata S, Ohmori T, Shimogori T, Kikkawa Y, Hayashi T, Yoshikawa T	4. 巻 47
2. 論文標題 Role of an Atypical Cadherin Gene, Cdh23 in Prepulse Inhibition, and Implication of CDH23 in Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 1190 ~ 1200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbab007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Usui N, Iwata K, Miyachi T, Takagai S, Wakusawa K, Nara T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Kurita D, Kameno Y, Wakuda T, Takebayashi K, Iwata Y, Fujioka T, Hirai T, Toyoshima M, Ohnishi T, Toyota T, Maekawa M, Yoshikawa T, Maekawa M, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N, Matsuzaki H	4. 巻 58
2. 論文標題 VLDL-specific increases of fatty acids in autism spectrum disorder correlate with social interaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 102917 ~ 102917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.102917	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimamoto-Mitsuyama C, Nakaya A, Esaki K, Balan S, Iwayama Y, Ohnishi T, Maekawa M, Toyota T, Dean B, Yoshikawa T	4. 巻 31
2. 論文標題 Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 448 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa236	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ide M, Ohnishi T, Toyoshima M, Balan S, Maekawa M, Shimamoto-Mitsuyama C, Iwayama Y, Ohba H, Watanabe A, Ishii T, Shibuya N, Kimura Y, Hisano Y, Murata Y, Hara T, Morikawa M, Hashimoto K, Nozaki Y, Toyota T, Wada Y, Tanaka Y, Kato T, Nishi A, Fujisawa S, Okano H, 11名省略, Yoshikawa T	4. 巻 11
2. 論文標題 Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 e10695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201910695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohnishi T, Balan S, Toyoshima M, Maekawa M, Ohba H, Watanabe A, Iwayama Y, Fujita Y, Tan Y, Hisano Y, Shimamoto-Mitsuyama C, Nozaki Y, Esaki K, Nagaoka A, Matsumoto J, Hino M, Mataga N, Hayashi-Takagi A, Hashimoto K, Kunii Y, Kakita A, Yabe H, Yoshikawa T	4. 巻 45
2. 論文標題 Investigation of betaine as a novel psychotherapeutic for schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 432 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.05.062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimamoto-Mitsuyama Chie, Ohnishi Tetsuo, Balan Shabeesh, Ohba Hisako, Watanabe Akiko, Maekawa Motoko, Hisano Yasuko, Iwayama Yoshimi, Owada Yuji, Yoshikawa Takeo	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Evaluation of the role of fatty acid-binding protein 7 in controlling schizophrenia-relevant phenotypes using newly established knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 In Press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2019.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maekawa Motoko, Ohnishi Tetsuo, Balan Shabeesh, Hisano Yasuko, Nozaki Yayoi, Ohba Hisako, Toyoshima Manabu, Shimamoto Chie, Tabata Chinatsu, Wada Yuina, Yoshikawa Takeo	4. 巻 83
2. 論文標題 Thiosulfate promotes hair growth in mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 114 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1518705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Umaru Banlanjo Abdulaziz, Kagawa Yoshiteru, Ohsaki Yuki, Pan Yijun, Chen Chuck T., Chen Daniel K., Abe Toshiaki, Shil Subrata Kumar, Miyazaki Hirofumi, Kobayashi Shuhei, Maekawa Motoko, Yamamoto Yui, Wannakul Tunyanat, Yang Shuhan, Bazinet Richard P., Owada Yuji	4. 巻 290
2. 論文標題 Oleic acid bound FABP7 drives glioma cell proliferation through regulation of nuclear lipid droplet formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 1798 ~ 1821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前川素子	4. 巻 282
2. 論文標題 多価不飽和脂肪酸に着目した統合失調症病態メカニズムの理解と創薬の可能性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 736 ~ 739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maekawa Motoko	4. 巻 158
2. 論文標題 統合失調症の新規治療標的分子としての核内受容体PPAR	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 238 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.22142	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 前川 素子
2. 発表標題 核内受容体PPAR と統合失調症病態メカニズムの関連
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川素子
2. 発表標題 精神疾患の病態生理における脂質の役割
3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川素子、和田唯奈、吉町文子、大西哲生、吉川武男、大和田祐二
2. 発表標題 核内受容体PPAR に着目した統合失調症病態メカニズムの解明
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前川素子
2. 発表標題 DOHaD仮説を起点とした統合失調症病態メカニズムの解明
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川素子
2. 発表標題 Serum fatty acid-binding protein 4 as an early diagnostic biomarker for autism spectrum disorder
3. 学会等名 AsCNP (Asian College of Neuropsychopharmacology) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田唯奈, 大西哲生, 小林哲幸, 吉川武男, 前川素子
2. 発表標題 統合失調症の病態メカニズムにおける核内受容体 PPAR の役割
3. 学会等名 第46回日本脳科学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田唯奈, 大西哲生, Balan Shabeesh, 岩山佳美, 大羽尚子, 渡邊明子, 久野泰子, 野崎弥生, 豊田倫子, 松岡茂, 岩本和也, 下郡智美, 糸川昌也, 小林哲幸, 吉川武男, 前川素子
2. 発表標題 核内受容体PPAR が統合失調症病態メカニズムにおいて果たす役割
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川素子
2. 発表標題 脂肪酸結合タンパク質FABP4は自閉症の病態形成に関わる
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川素子, 吉川武男
2. 発表標題 神経発達期の多価不飽和脂肪酸欠乏による栄養学的統合失調症モデルマウスの検討
3. 学会等名 日本精神神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川素子
2. 発表標題 こころの病気について考えよう
3. 学会等名 世界脳週間2018 夏休み高校生理科教室
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川 素子、大和田 祐二
2. 発表標題 統合失調症の治療標的としての核内受容体PPAR の可能性
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 切替日奈子、Florian Pans、前川素子、大和田祐二
2. 発表標題 母体免疫活性化に着目した自閉症モデルマウスの作製
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉町文子、生田美徳、大西哲生、吉川武男、前川素子、大和田祐二
2. 発表標題 薬理学的統合失調症モデル動物を用いた統合失調症の新規治療薬の開発
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 孫正康、大西哲生、吉 武男、前川素子、大和田祐二
2. 発表標題 脳発達期のFABP4機能低下による自閉症病態形成メカニズムの解明
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Motoko Maekawa, Sun Zhengkang, Tetsuo Ohnishi, Takeo Yoshikawa, Yuji Owada
2. 発表標題 Hypofunction of FABP4 in mothers and children in the pathophysiology of autism spectrum disorder
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fumiko Yoshimachi, Motoko Maekawa, Tetsuo Ohnishi, Takeo Yoshikawa, Yuji Owada
2. 発表標題 Development of therapeutic drugs for schizophrenia targeting PPAR alpha
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 認知機能を改善するPPARα作動薬	発明者 前川素子、大和田祐二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P20220090	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------