

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07319

研究課題名(和文)統合失調症のmissing heritability の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the missing heritability of schizophrenia

研究代表者

谷垣 健二 (Tanigaki, Kenji)

滋賀県立総合病院(研究所)・神経病態研究部門・専門研究員

研究者番号：70362473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症は多因子遺伝病であるが、寄与率の低い統合失調症脆弱性候補遺伝子しか見出されず、missing heritabilityと呼ばれ遺伝学的な謎とされてきた。本研究では、統合失調症を多発する22q11欠損症候群に着目し22q11領域におけるどの遺伝子群の欠損の相互作用が行動異常を惹起するのか明らかにすべく解析を行った。統合失調症のmissing heritability の解明には、統合失調症脆弱性候補遺伝子群の相互作用が行動異常に与える影響を明らかにすることが必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症脆弱性遺伝子群の相互作用(エピスタシス)が、どのように行動異常に発展するかを明らかにできれば、統合失調症のmissing heritability の解明につながる。元来、多様な遺伝的原因によって生じるヘテロな疾患の集合と考えられる統合失調症の中で、22q11.2欠損症候群タイプの統合失調症を診断することが可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Schizophrenia is a multifactorial genetic disease. However, schizophrenia susceptibility candidate genes with high contribution rates have not been found. 22q11 deletion syndrome is a chromosome disorder. 20-30% of the patients with this deletion develop schizophrenia. In this study, we analyzed which genes in the 22q11 deleted region interact to cause behavioral abnormalities using 22q11 deletion syndrome model mice. To elucidate the missing heritability of schizophrenia, it is necessary to clarify the effects of interactions among schizophrenia susceptibility candidate genes on behavioral abnormalities.

研究分野：病態医化学

キーワード：22q11 deletion syndrome schizophrenia epistasis Comt Dgcr8 copy number variation epistasis NgR1

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

22q11.2 領域欠損症候群は 3000 人から 4000 人に一人発症する染色体異常である。22q11 領域に欠損を持つ人は 3 人に 1 人が統合失調症を発症することが知られている。22q11 欠損症候群は統合失調症患者全体の約 0.5% をしめることが報告されており、22q11.2 領域の欠損によって発症する統合失調症者の治療法の開発は意義が大きいと考えられる。

ヒトの 22q11.2 領域には約 30 の遺伝子が存在しており、22q11.2 領域に相当する領域はマウスでは第 16 番染色体に存在し、一部の領域に逆位は認められるが、ほぼ全ての遺伝子群がその領域に保存されていることが知られている。我々は、Cre/loxP の技術でこの領域を欠損させた 22q11.2 欠損症候群モデルマウスを用いて、行動学的解析を行い、このモデルマウスがヒトの統合失調症患者と同様に感覚情報処理の異常や methamphetamine や NMDA 受容体阻害剤の MK801 への感受性の亢進を示すことを見出した。さらに、22q11.2 欠損症候群モデルマウスの胎児期、成体期の脳の stereology 解析を行い、海馬の歯状回と大脳皮質の介在神経細胞の発生異常が存在することを見出した。我々は、この発生異常の分子機構を明らかにするため、介在神経細胞の前駆細胞が存在する medial ganglionic eminence (MGE) の器官培養及び、介在神経細胞前駆細胞培養の系を用いて、22q11 欠損症候群モデルマウスの神経前駆細胞がケモカインである Cxcl12 (Sdf1) への反応低下を示すこと、この Cxcl12 (Sdf1) / Cxcr4 シグナルの異常は 22q11.2 領域に存在する miRNA のプロセッサの Dgcr8 の欠損によって生じること、Cxcl12 (Sdf1) / Cxcr4 シグナル異常が海馬の歯状回、大脳皮質の介在神経細胞発生異常の原因となっていること、ヒトの散発性の統合失調症患者の嗅上皮において Cxcl12 が有意に減少していることを見出した (Deficits in microRNA-mediated Cxcr4/Cxcl12 signaling in neurodevelopmental deficits in a 22q11 deletion syndrome mouse model. Toritsuka M, Kimoto S, Muraki K, Landek-Salgado MA, Yoshida A, Yamamoto N, Horiuchi Y, Hiyama H, Tajinda K, Keni N, Illingworth E, Iwamoto T, Kishimoto T, Sawa A, Tanigaki K. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 22;110(43):17552-7.)。

Dgcr8 の欠損が前頭葉依存性の作業記憶障害などの統合失調症様行動異常を起こすこと (Nat Genet. 2008 40:751-60)、Cxcr4 シグナル障害で生じる介在神経発生異常が統合失調症でも認められることを考え合わせると、Dgcr8 の欠損によって生じる Cxcl12 (Sdf1) / Cxcr4 シグナルの異常が 22q11.2 欠損症候群の統合失調症発症の原因の一つである可能性が示唆される。

2. 研究の目的

統合失調症は多因子遺伝病であるが、寄与率の低い統合失調症脆弱性候補遺伝子しか見出されず、missing heritability と呼ばれ遺伝学的な謎とされてきた。最近のゲノム医学の進歩により、染色体の微小欠損が統合失調症に非常に強く関与することが報告された。22q11.2 領域の欠損があると 3 人に 1 人は統合失調症を発症する。本研究では、22q11 領域におけるどの遺伝子

群の欠損の相互作用が行動異常を惹起するのか明らかにする。統合失調症脆弱 性候補遺伝子群の相互作用（が行動異常に与える影響を検討することによって、統合失調症の missing heritability の解明を試みる。

3. 研究の方法

(1) 全ての動物実験は滋賀県立総合病院研究所の動物実験に関する指針に従い、全ての遺伝子組換え実験は滋賀県立総合病院研究所の遺伝子組換え安全委員会の承認を受け行った。

(2) マウスにおける統合失調症様行動異常を定量化するため、Prepulse inhibition の測定と、methamphetamine 0.25mg/Kg, MK801 0.32mg/Kg に対する反応性を Open Field によって定量化した。Pupae inhibition の測定には、SanDiego Instrument の SR lab を用い、Pupae として 68dB, 71dB, 77dB を、驚愕刺激として 120dB のバースト音を用いた。Open Field 実験には、AccuScan Instrument の VersaMax Open Field Activity Monitoring system を用いた。

4. 研究成果

22q11 欠損領域には、神経発生に関与する遺伝子群(Dgcr8,NgR1, Zdhcc8, Ranbp1)、ドーパミン関連遺伝子群、NMDA 受容体関連遺伝子が存在する。22q11 領域におけるどの遺伝子群の欠損の相互作用が行動異常を惹起するのか明らかにするため、海馬歯状回の発生や白質形成といった神経発生に関与する遺伝子群の単独 KO マウスの発生学的、行動学的解析を行った。行動解析としてはPupae inhibitionの異常や、methamphetamine, MK801 に対する反応性の亢進について検討を行った。その結果、22q11 欠損領域に存在する神経発生に関与する遺伝子群の単独 KO マウスのいくつかは、統合失調症様行動異常を示すが、その行動異常プロファイルは22q11 欠損症候群と異なることが明らかとなった。Comt はドーパミンを分解する酵素であるため行動異常との関連が期待されたが、Comt KO マウスでは大きな行動異常は認められなかった。さらに行動異常が認められたロックアウトマウスを掛け合わせて、ダブルロックアウトマウスを複製し、行動実験や発生学的解析を行い、22q11領域に存在する遺伝子間の相互作用の検討を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miyamoto Taito, Murakami Ryusuke, Hamanishi Junzo, Tanigaki Kenji, Hosoe Yuko, Mise Nathan, Takamatsu Shiro, Mise Yuka, Ukita Masayo, Taki Mana, Yamanoi Koji, Horikawa Naoki, Abiko Kaoru, Yamaguchi Ken, Baba Tsukasa, Matsumura Noriomi, Mandai Masaki	4. 巻 10
2. 論文標題 B7-H3 Suppresses Antitumor Immunity via the CCL2-CCR2-M2 Macrophage Axis and Contributes to Ovarian Cancer Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology Research	6. 最初と最後の頁 56 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2326-6066.CIR-21-0407	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 Hiramoto Takeshi, Sumiyoshi Akira, Yamauchi Takahira, Tanigaki Kenji, Shi Qian, Kang Gina, Ryoike Rie, Nonaka Hiroi, Enomoto Shingo, Izumi Takeshi, Bhat Manzoor A., Kawashima Ryuta, Hiroi Noboru	4. 巻 27
2. 論文標題 Tbx1, a gene encoded in 22q11.2 copy number variant, is a link between alterations in fimbria myelination and cognitive speed in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 929 ~ 938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01318-4	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 Shiino Akihiko, Shirakashi Yoshitomo, Ishida Manabu, Tanigaki Kenji, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	4. 巻 13
2. 論文標題 Machine learning of brain structural biomarkers for Alzheimer's disease (AD) diagnosis, prediction of disease progression, and amyloid beta deposition in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring	6. 最初と最後の頁 e12246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dad2.12246	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 Ali Haidar Syaifullah, Akihiko Shiino, Hitoshi Kitahara, Ryuta, Manabu Ishida, Kenji Tanigaki	4. 巻 111
2. 論文標題 Machine Learning for Diagnosis of AD and Prediction of MCI Progression From Brain MRI Using Brain Anatomical Analysis Using Diffeomorphic Deformation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 576029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.576029. eCollection 2020.	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 Mikael Marttinen, Catarina B Ferreira, Kaisa M A Paldanius, Mari Takalo, Teemu Natunen, Petra Makinen, Luukas Leppanen, Ville Leinonen, Kenji Tanigaki, Gina Kang, Noboru Hiroi, Hilikka Soininen, Kirsi Rilla, Annakaisa Haapasalo, Mikko Hiltunen	4. 巻 9
2. 論文標題 Presynaptic Vesicle Protein SEPTIN5 Regulates the Degradation of APP C-Terminal Fragments and the Levels of Aβ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9112482.	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 Kenji Tanigaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Thalamocortical Circuit Dysfunctions in Schizophrenia: Insights From 22q11.2 Deletion Syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 842-843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpsc.2020.07.003.	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 Risa Kato, Akihiro Machida, Kensaku Nomoto, Gina Kang, Takeshi Hiramoto, Kenji Tanigaki, Kazutaka Mogi, Noboru Hiroi, Takefumi Kikusui	4. 巻 63
2. 論文標題 Maternal approach behaviors toward neonatal calls are impaired by mother's experiences of raising pups with a risk gene variant for autism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dev Psychobiol	6. 最初と最後の頁 108-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.22006. Epub 2020 Jun 23.	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 Sugita Yoshito, Takada Shigeki, Tanigaki Kenji, Muraki Kazue, Uemura Munehiro, Hojo Masato, Miyamoto Susumu	4. 巻 18
2. 論文標題 Inhibition of VEGF receptors induces pituitary apoplexy: An experimental study in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0279634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0279634	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kenji Tanigaki
2. 発表標題 Behavioral Analysis of Notch4 knockout mice
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷垣健二
2. 発表標題 Cxcr4 ノックアウトマウスの行動学的解析
3. 学会等名 第43回日本神経科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenji Tanigaki
2. 発表標題 Neuropathological analysis of Notch4 knockout mice.
3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

滋賀県立総合病院 研究所 神経病態研究部門
<https://www.pref.shiga.lg.jp/shigamed/divisions/neuron/index.html>

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
---------	---------