

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15752

研究課題名（和文）統合失調症における神経細胞由来エクソソームmiRNAの変化

研究課題名（英文）Changes in neuron-derived exosomal miRNAs in schizophrenia

研究代表者

山崎 聖広 (Yamazaki, Kiyohiro)

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20724579

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症（SCZ）は薬物療法や精神療法によって予後は改善されるものの、未だ十分な解明がされていない。申請者は、末梢血のエクソソーム（EXO）に注目し、その中のmicroRNA（miRNA）を解析することでSCZの病態理解を目指している。EXOは細胞間コミュニケーションに関与し、血液脳関門を通過するため、精神神経疾患の反映が期待される。本研究では、神経由来のEXOを抽出し、miRNAの変化を分析した結果、SCZ群ではmiR-675-3pの減少傾向が見られたが有意差はなかった。今後は治療抵抗性SCZの解析や複数のmiRNAの網羅的解析を進め、新たな治療ターゲットの開発を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、統合失調症（SCZ）の病態解明における新たなアプローチを提示する点で学術的に非常に意義がある。特に、末梢血から神経細胞由来のエクソソーム（EXO）を抽出し、その中のmicroRNA（miRNA）を解析することで、SCZに関連する分子生物学的変化を高精度で捉えることを目指している。この手法は、従来の対症療法的アプローチを超え、SCZの病因や病態の理解を深める可能性がある。特に治療抵抗性SCZに焦点を当てた研究は前例が少なく、この分野における新たな知見を提供する可能性が高い。また、抗精神病薬がEXO miRNAの発現に及ぼす影響を検討することで、薬物治療のメカニズム解明にも貢献する。

研究成果の概要（英文）：Schizophrenia (SCZ) affects approximately 1% of the population, and although prognosis is improved by pharmacotherapy and psychotherapy, the disease remains poorly understood. The applicant aims to understand the pathogenesis of SCZ by focusing on exosomes (EXO) in peripheral blood and analyzing microRNAs (miRNAs) in EXO. EXO is involved in intercellular communication and crosses the blood-brain barrier, which may reflect neuropsychiatric disorders. In this study, EXO of neural origin was extracted and analyzed for miRNA changes. The results showed a trend toward a decrease in miR-675-3p in the SCZ group, but the difference was not significant. In the future, we will proceed with analysis of treatment-resistant SCZ and comprehensive analysis of multiple miRNAs to develop new therapeutic targets.

研究分野：精神神経科学

キーワード：統合失調症 神経由来エクソソーム バイオマーカー 治療抵抗性 クロザピン

1. 研究開始当初の背景

統合失調症 (SCZ) の罹患率は約 1%とされ、社会機能が障害される重要な精神疾患であり、薬物療法や精神療法によりその予後は改善されているものの、まだ、その病態は十分明らかになっておらず、対症療法的な治療が行われているに過ぎない。申請者は、末梢血から精神疾患に接近するアプローチとして、細胞外小胞であるエクソソーム (EXO) に注目した。EXO は、細胞から放出される直径約 40-100nm 程度の粒子で、タンパク質、DNA、RNA、microRNA 等を内包している。EXO は組織の細胞間コミュニケーションに関わりと報告されていること、血液脳関門を通過すると報告されていることから、血漿中 EXO は精神神経疾患の病態を反映する可能性がある。そこで本研究では、末梢血から神経由来の EXO を選択的に取り出し、EXO 中の microRNA (miRNA) を解析し、SCZ の病因、病態を捉えることを目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は SCZ における EXO miRNA の変化を捉えることで、新たな病態を明らかにすることである。また将来的には、EXO が血液脳関門を通過することを利用して、EXO を用いた miRNA の発現調節を行うことで脳の神経活動を調整することが可能となり、結果的に SCZ における新たな治療ターゲットの開発につながることを期待できる。

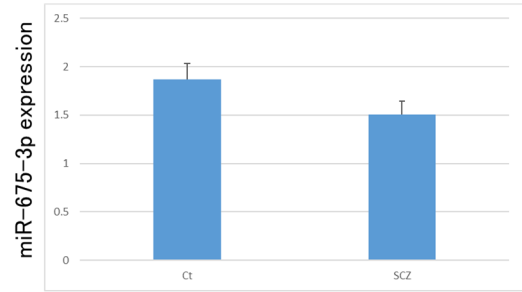
本研究構想の学術的独自性としては、EXO の中でも神経細胞由来 EXO を用いた解析を行うことさらに SCZ の中でも、治療抵抗性 SCZ に注目していることが挙げられる。神経細胞由来 EXO に着目することで、高い精度で末梢血から SCZ における脳組織での変化を分子生物学的に捉えることが可能になる点で有意義であると考えている。また治療抵抗性 SCZ に対して本邦で適応を持つ薬はクロザピンのみであり、治療抵抗性 SCZ の病態把握および新たな治療ターゲットの開発が望まれるが、これまで治療抵抗性 SCZ を対象とした EXO 研究は申請者が知る限りではない。さらに EXO miRNA の発現が抗精神病薬によって変化することが報告されており、抗精神病薬を内服している SCZ における変化を検討することも重要な課題である。

3. 研究の方法

性年齢を合わせた健常対照者 53 名、SCZ50 名から ExoQuick ULTRA (Funakoshi) を用いて EXO を抽出した。その後、免疫沈降法を用いて、神経由来のエクソソームの表面抗原として発現している L1CAM を用いて、神経由来エクソソーム (Neuron derived exosome, NDE) を抽出した。Trizol 法を用いて RNA を抽出し、Mir-X™ miRNA 定量キット (Takara) を用いて cDNA を合成し、qPCR 法にて対象 miRNA の定量を行った。

4. 研究成果

神経由来を含んだ全ての EXO 由来の miRNA を測定した我々の報告 (PMID: 35904423) から、miR-675-3p を対象とした。その結果、SCZ 群で減少する傾向にあったものの、有意差は認めなかった ($P = 0.098$ 、右図)。多くのサンプルが治療抵抗性 SCZ ではないことを考えると、我々の報告と同じ傾向であった。今後、薬物治療の有無、罹病期間といった患者背景が発現に影響を与えていないか検討すること、治療抵抗性 SCZ を分けて解析することを予定している。



今回、一つの miRNA を対象にしたが、miRNA は複的な遺伝子発現を調節しており、つまり一つの遺伝子は複数の miRNA から制御を受ける。そのため、SCZ に関わる遺伝子を絞った後、制御する複数の miRNA を網羅的に解析することも予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yoshida Taku, Mori Takaaki, Shimizu Hideaki, Tachibana Ayumi, Yoshino Yuta, Ochi Shinichiro, Yamazaki Kiyohiro, Ozaki Yuki, Kawabe Kentaro, Horiuchi Fumie, Komori Kenjiro, Iga Jun ichi, Ueno Shu ichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Analysis of factors related to cognitive impairment in a community based, complete enumeration survey in Japan: the Nakayama study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 876 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.13012	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 Mori Hiroaki, Yoshino Yuta, Iga Jun-ichi, Ochi Shinichiro, Funahashi Yu, Yamazaki Kiyohiro, Kumon Hiroshi, Ozaki Yuki, Ueno Shu-ichi	4. 巻 94
2. 論文標題 Aberrant Expression of GABA-Related Genes in the Hippocampus of 3xTg-AD Model Mice from the Early to End Stages of Alzheimer's Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 177 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-230078	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 Kumon Hiroshi, Yoshino Yuta, Ozaki Tomoki, Funahashi Yu, Mori Hiroaki, Ueno Mariko, Ozaki Yuki, Yamazaki Kiyohiro, Ochi Shinichiro, Iga Jun-ichi, Ueno Shu-ichi	4. 巻 199
2. 論文標題 Gestational exposure to haloperidol changes Cdkn1a and Apaf1 mRNA expressions in mouse hippocampus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 110662 ~ 110662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2023.110662	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 Mori Hiroaki, Yoshino Yuta, Ueno Mariko, Funahashi Yu, Kumon Hiroshi, Ozaki Yuki, Yamazaki Kiyohiro, Ochi Shinichiro, Iga Jun ichi, Ueno Shu ichi	4. 巻 1
2. 論文標題 Blood <i>MAPT</i> expression and methylation status in Alzheimer's disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports	6. 最初と最後の頁 e65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pcn5.65	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 山崎聖広、伊賀淳一	4. 巻 38
2. 論文標題 最新の統合失調症治療ガイドライン：本邦のガイドラインの変遷と、本邦と海外の最新のガイドラインの比較	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 781-788
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	上野 修一 (Ueno Shu-ichi)		
研究協力者	伊賀 淳一 (Iga Jun-ichi)		
研究協力者	越智 紳一郎 (Ochi Shinichiro)		
研究協力者	吉野 祐太 (Yoshino Yuta)		

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