

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700415

研究課題名(和文) 精神疾患リスク遺伝子のオリゴデンドロサイトにおける機能解析

研究課題名(英文) Functional analysis of mental illness related genes in oligodendrocytes

研究代表者

服部 剛志 (Tsuyoshi, Hattori)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：50457024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で、精神疾患のリスク遺伝子"DISC1"が神経細胞だけでなくオリゴデンドロサイトにも発現し、DISC1が転写因子であるSox10やNkx2.2発現量を抑制することによりオリゴデンドロサイトの発達を制御していることを発見した。また、DISC1の結合因子であるDBZもオリゴデンドロサイトの発達を制御することがわかった。これらの結果より、オリゴデンドロサイトの発達異常が精神疾患発症のリスクを高めている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that DISC1, a kind of gene related with mental illness, regulates development of oligodendrocytes by controlling expression level of Sox10 and Nkx2.2. Furthermore, we found that DBZ, a binding-partner of DISC1, also regulates development of oligodendrocytes in vitro and in vivo. These results suggest that abnormal development of oligodendrocytes may be involved in mechanism of developing mental illness.

研究分野：神経解剖学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：オリゴデンドロサイト 精神疾患 統合失調症 脳発達障害

1. 研究開始当初の背景

統合失調症(精神分裂病)は10代から20代を中心に発症し、患者は人口の1%を越える。しかし、根治が困難で継続的な治療が必要なため、その病因解明とそれに基づく治療法の確立は重大な社会的責務であるが、その両者とも遅々として進展を見せていないのが現状である。その原因の一つとしては、統合失調症が多因子遺伝であることによる。しかしながら、近年、遺伝学的解析により多数の原因遺伝子が同定されてきており、DISC1もそれらの原因遺伝子の一つである。

これまでは、DISC1の解析は神経細胞における機能解析が生体内、生体外で行われてきた。しかし、成人死後脳におけるDISC1の発現が大脳皮質下の白質でも確認されたという(Kirkpatrick et al., 2006)報告があり、DISC1が神経細胞以外でも発現している可能性が考えられる。

また、現在までに報告がある統合失調症などの精神疾患患者死後脳で見られる病理所見として、オリゴデンドロサイトの細胞数の変化、ミエリンの減少や過剰ミエリン化などがある。また、遺伝学的解析では、ミエリン関連遺伝子の変動と精神疾患との関連も多数報告されている。よって、統合失調症発症過程において、神経細胞の形態、機能異常に加えて、オリゴデンドロサイトの発生、分化、成熟の過程における異常による機能障害があることが考えられる。そこで、我々はまず、オリゴデンドロサイトにおいて精神疾患関連遺伝子DISC1発現確認を行った。

その結果、DISC1がオリゴデンドロサイトに発現している可能性を得られた。

2. 研究の目的

精神疾患発症リスク遺伝子DISC1が脳神経発達障害を引き起こすことが発症に寄与していることが現在までわかっているが、それらの研究は神経細胞のみで研究されてきた。しかしながら、我々の予備的検討でアストロサイトやオリゴデンドロサイトでも同様に発現していることが分かった。そこで、本研究ではDISC1のオリゴデンドロサイトにおける機能解析を増殖、分化に焦点をしばって行い、それにより、DISC1が精神疾患の発症を引き起こすメカニズムにオリゴデンドロサイトの異常が関与しているか否かを解明する。

3. 研究の方法

精神疾患関連因子DISC1のオリゴデンドロサイトでの解析を行うために、オリゴデンドロサイト培養系、マウスでの発現解析、DISC1遺伝子欠損マウスでのオリゴデンドロサイトの解析、オリゴデンドロサイト特異的なDISC1の結合因子同定をおこな

う。それにより、DISC1が精神疾患のリスクを高める一因にオリゴデンドロサイトの異常があるかどうかを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 培養オリゴデンドロサイトではDISC1は前駆細胞により強く発現し、細胞内では細胞質・突起に局在していた。マウス脳では発達段階(生後14日)のオリゴデンドロサイトにおいてDISC1は強く発現していることが明らかになった。しかし、生後70日ではその発現は非常に減弱していた。

(2) 培養オリゴデンドロサイトでsiRNAによるDISC1の発現抑制、adenovirusによるDISC1の強制発現によりDISC1はオリゴデンドロサイトの発達を負に制御していることが明らかになった。

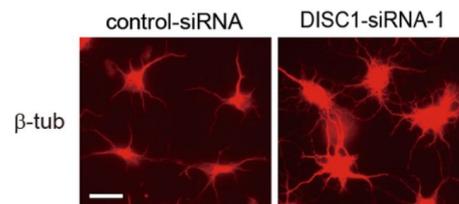


図1 DISC1の発現抑制を行うとオリゴデンドロサイトはより通常の細胞(左)より複雑な形態になる(分化の促進)(右)。

(3) 培養オリゴデンドロサイトではDISC1は転写因子Sox10, Nkx2.2の発現を制御しており、そのことがDISC1がオリゴデンドロサイトの分化を負に制御していることが明らかとなった。

(4) DISC1の結合因子であるDBZもオリゴデンドロサイトの発達を制御している。培養オリゴデンドロサイトにおいてDBZは分化を促進する因子であることが明らかとなった。

(5) 我々が独自に作製したDBZノックアウトマウスにおいても、オリゴデンドロサイトの発達は遅れていることが明らかとなった。

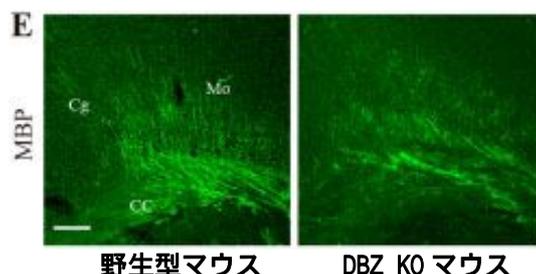


図2 生後10日のDBZ KOマウス(右)ではオリゴデンドロサイトのマーカーであるMBPの発現が野生型マウス(左)より少ない。

以上の結果より、精神疾患のリスク遺伝子

DISC1 はオリゴデンドロサイトにおいてもその発達を制御していることが明らかとなった。また、神経細胞と同様に DISC1 は DBZ のような結合因子と相互作用しながら、分化を制御している可能性が示唆された。今後、さらに詳細に分子メカニズムを探ることにより統合失調症をはじめとする精神疾患の新たな病態を明らかにできると考える。

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 7 件)

Takarada-Iemata M, Kezuka D, Takeichi T, Ikawa M, Hattori T, Kitao Y, Hori O. "Deletion of N-myc downstream-regulated gene 2 (Ndr2) attenuates reactive astrogliosis and inflammatory response in a mouse model of cortical stab injury." *J Neurochem*. 査読有, 2014 Apr 3. doi: 10.1111/jnc.12729.

Hattori T, Shimizu S, Koyama Y, Emoto H, Matsumoto Y, Kumamoto N, Yamada K, Takamura H, Matsuzaki S, Katayama T, Tohyama M, Ito A. "DISC1 (disrupted-in-schizophrenia-1) regulates differentiation of oligodendrocytes." *PLoS One*. 査読有 2014 Feb 7;9(2)doi: 10.1371/journal.pone.0088506

Shimizu S, Koyama Y, Hattori T, Tachibana T, Yoshimi T, Emoto H, Matsumoto Y, Miyata S, Katayama T, Ito A, Tohyama M. "DBZ, a CNS-specific DISC1 binding protein, positively regulates oligodendrocyte differentiation." *Glia* 査読有 2014 May;62(5):709-24. doi: 10.1002/glia.22636.

Magome T, Hattori T, Taniguchi M, Ishikawa T, Miyata S, Yamada K, Takamura H, Matsuzaki S, Ito A, Tohyama M, Katayama T. *Neurochem Int*. 査読有 2013 Sep 24;63(6):561-569. doi: 10.1016/j.neuint.2013.09.011.

Koyama Y, Hattori T, Shimizu S, Taniguchi M, Yamada K, Takamura H, Kumamoto N, Matsuzaki S, Ito A, Katayama T, Tohyama M. "DBZ (DISC1-binding zinc finger protein)-deficient mice display abnormalities in basket cells in the somatosensory cortices." *J Chem Neuroanat*. 査読有 2013 Nov;53:1-10 doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.07.002. Takamura H, Koyama Y, Matsuzaki S, Yamada K, Hattori T, Miyata S,

Takemoto K, Tohyama M, Katayama T. "TRAP1 controls mitochondrial fusion/fission balance through Drp1 and Mff expression." *PLoS One*. 査読有 2012;7(12):e51912. doi: 10.1371/journal.pone.0051912.

Ishikawa T, Miyata S, Koyama Y, Yoshikawa K, Hattori T, Kumamoto N, Shingaki K, Katayama T, Tohyama M. "Transient expression of Xpn, an XLMR protein related to neurite extension, during brain development and participation in neurite outgrowth." *Neuroscience*. 査読有 2012 Jul 12;214:181-91. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.030.

[学会発表](計 10 件)

服部剛志, "oligodendrocyte 分化における精神疾患リスク因子 DISC1 の機能解析" 解剖学会 中部地方会 2013.10.5、甲府

服部剛志, "Analysis of Cortical Development in Mice Lacking DBZ", ISN-ASN 2013, 2013.4.22、メキシコ、カンクン、ポスター発表

服部剛志, "精神疾患リスク因子 DISC1 はオリゴデンドロサイトの分化を制御する" 第 17 回グリア研究会、2012,10,2 神戸、口頭発表

服部剛志, "DBZ deficient mice display abnormal development of cortical interneurons and altered emotional behavior" 第 55 回日本神経化学大会、2012.9.30、神戸、ポスター発表

服部剛志, "DISC1 regulates oligodendrocyte differentiation" 第 55 回日本神経化学大会、2012.9.30、神戸、ポスター発表

服部剛志, "Roles of DISC1-interacting partner DBZ in developing brain" 第 35 回日本神経科学学会大会 2012,9,19、名古屋 シンポジウム講演

服部剛志, "精神疾患リスク因子 DISC1 のオリゴデンドロサイト分化への影響", 第 16 回グリア研究会、2011.10.20、名古屋、口頭発表

服部剛志, "A ROLE OF DISC1 IN GLIAL CELLS," 第 34 回神経科学大会、横浜、2011.9.16、ポスター発表

服部剛志, "ANALYSIS OF CORTICAL DEVELOPMENT IN MICE LACKING DBZ", ISN-ASN 2011, 2011.8.31、ギリシャ・アテネ、ポスター発表

服部剛志, "大脳皮質構築における新規因子 DBZ の機能解析", 新学術領域夏の班会議、神戸、2011.8.21、ポスター

発表

〔図書〕(計 2 件)

Hattori, T., Miyata, S., Ito, A.,
Katayama, T., & Tohyama, M., In Tech,
2011, " Psychosis and adhesion
molecules. *Mental Illnesses -
Understanding, Prediction and
Control* ", 459(137-156)

服部 剛志, 金芳堂、脳 2
1, 2011, 250(67-70)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：精神神経系疾患モデル非ヒト動物及
びその用途

発明者：服部 剛志、遠山 正彌、松崎 伸
介、片山 泰一、伊藤 彰、

権利者：同上、

種類：特許

番号：2011-163236

出願年月日：2011 年 07 月 27 日

国内外の別：国内

取得状況(計 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

<http://med03.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

服部 剛志 (HATTORI Tsuyoshi)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：50457024

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：