

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461756

研究課題名(和文)統合失調症とオリゴデンドロサイト異常 hnRNPC1/2の役割解明

研究課題名(英文)Schizophrenia and oligodendrocyte; roles of hnRNPC1 and 2

研究代表者

岩田 圭子 (Iwata, Keiko)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号：30415088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症におけるミエリン異常の原因解明を目的とし、hnRNPC1およびC2のミエリン分化に与える影響を検討した。その結果、hnRNPC2の発現を変化させることで、ミエリン分化に必要な遺伝子の発現が変化することを明らかにした。統合失調症発症原因の一つとしてhnRNPC2発現異常を引き金とするミエリン関連遺伝子発現の異常が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this project is elucidation of pathophysiology of schizophrenia regarding myelination abnormality. We found that the expression change of hnRNP C2 effected on the expression of a myelination gene. Our findings suggest the involvement of the molecule in myelination and the pathophysiology of schizophrenia.

研究分野：Neuroscience

キーワード：oligodendrocyte schizophrenia hnRNPC

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の病態形成にオリゴデンドロサイトやミエリン形成の異常が示唆されている。一方、Martins-de-Souza らによる死後脳プロテオーム解析で、統合失調症患者のの王内では hnRNPC1/2 のタンパク質発現が顕著に減少していることが明らかとなった。

2. 研究の目的

ヒトオリゴデンドロサイト細胞株を用い、オリゴデンドロサイトの分化（ミエリン形成）に hnRNPC1/2 がどのように関与するかについて解析し、これを Martins-de-Souza らの死後脳解析データと照らし合わせることで、hnRNPC1/2 の異常から派生するミエリン形成異常が本疾患の病態形成に関与するかを検証する（図1）。

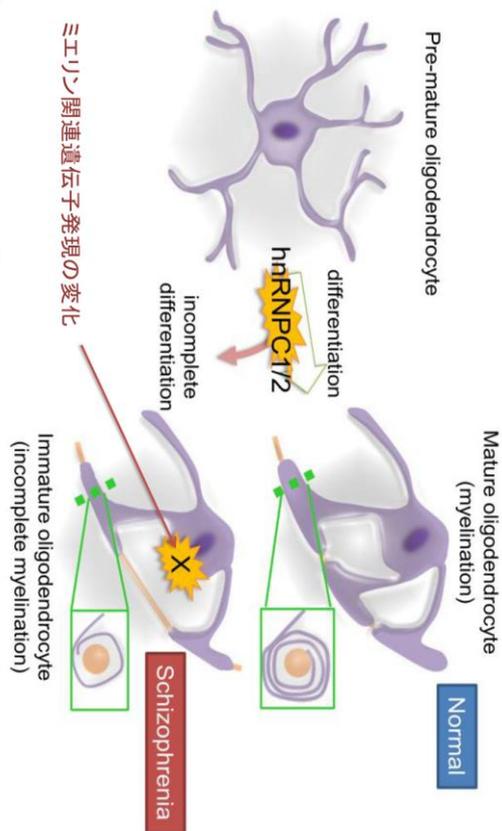


図1. 仮説：hnRNPC1/2 発現の変化がミエリン化異常を引き起こす

3. 研究の方法

オリゴデンドロサイト細胞株における hnRNP ファミリーの発現の有無をプロテオミクス解析によって明らかにする。次に hnRNPC1/2 および C2 を強制過剰発現させ、ミエリン関連遺伝子の発現動態をリアルタイム PCR にて解析する。また、その際の細胞の形態を解析する。

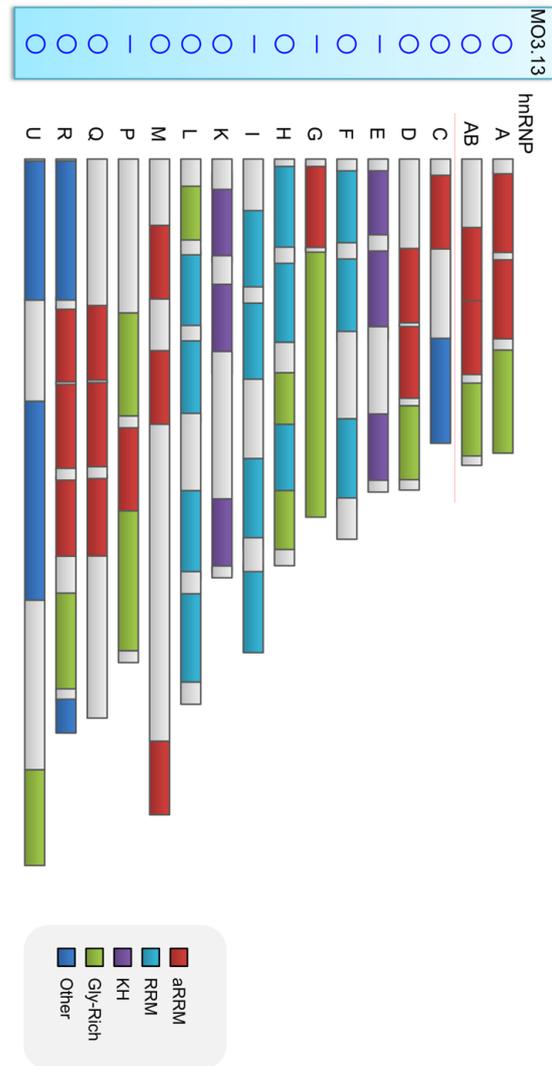


図2. Oligodendrocytic cell line における hnRNPs ファミリーの発現

4. 研究成果

オリゴデンドロサイト細胞株において、ほとんどすべての hnRNPs ファミリーの発現が確認された（図2）。

hnRNP C2 を強制過剰発現させた細胞で、ミエリン関連遺伝子の発現変化が認められた。

一方で、細胞の形態に変化は認められなかった。本研究により、hnRNP2 の発現異常が異常なミエリン分化を引き起こしている可能性が示唆された。

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 6 件)

- 1) Silva JC, Iwata K, Steiner J, Guest PC, Turck CW, Nascimento JM, Martins-de-Souza D. Effect of MK-801 and clozapine on the proteome of cultured human oligodendrocytes. *Front Cell Neurosci*. 2016, *in press* 査読有.
- 2) Ishibashi Y, Izumo N, Iwata K, Morikawa T, Watanabe Y, Manabe T, Matsuzaki H. Fluvoxamine reverses estrogen-dependent decline in voluntary activities and decreased amygdala levels of serotonin in ovariectomized rats. *Journal of Brain Science*, 2016, *in press* 査読有.
- 3) Guest PC[#], Iwata K[#], Kato TA[#], Steiner J, Schmitt A, Turck CW, Martins-de-Souza D. MK-801 treatment affects glycolysis in oligodendrocytes more than in astrocytes and neuronal cells: insights for schizophrenia. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9 (180). (#The first two authors contributed equally to this work.) 査読有.
- 4) Wakuda T, Iwata K, Iwata Y, Anitha A, Takahashi T, Matsuzaki H, Suzuki K, and Mori N. Perinatal asphyxia alters Neuregulin-1 and COMT gene expression

in the medial prefrontal cortex in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, Jan 2;56:149-54 査読有.

- 5) Iwata K, Matsuzaki H, Tachibana T, Ohno K, Yoshimura S, Takamura H, Yamada K, Matsuzaki S, Nakamura K, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Tsujii M, Sugiyama T, Katayama T and Mori N. N-ethylmaleimide-sensitive factor interacts with the serotonin transporter and modulates its trafficking: implications for pathophysiology in autism. *Mol Autism*, 2014, May 10;5:33 査読有.
- 6) Iwata K, Café-Mendes CC, Schmitt A, Manabe T, Matsuzaki H, Falkai P, Turck CW, Martins-de-Souza D. The human oligodendrocyte proteome. *PROTEOMICS*, 2013, Dec;13(23-24):3548-53 査読有.

[学会発表] (計 2 件)

- 1) Iwata K, Matsuzaki H, Manabe T, Martins-de-Souza D, Takei N. Alteration of the expression balance of hnRNP C1 and C2 changes the expression of myelination- and schizophrenia-related genes in the human oligodendrocytic cell line. 4rd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 2014, April 5-9 (6).
- 2) Martins-de-Souza D, Iwata K, Schmitt A, Falkai P, Turck C. W. (2013) Studying cultured astrocytes, oligodendrocytes and neurons to reveal where are the proteomic differences observed in schizophrenia brains. 14th International Congress on Schizophrenia Research, JM Marriott

Hotel Orland Grande Lakes, Florida USA,
2013, 21-25 April.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田 圭子 (IWATA Keiko)

福井大学・子どものこころの発達研究セン
ター・特命助教

研究者番号：30415088

(2) 研究分担者

松崎 秀夫 (MATSUZAKI Hideo)

福井大学・子どものこころの発達研究セン
ター・教授

研究者番号：00334970

眞部 孝之 (MANABE Takayuki)

中京学院大学・看護学部・教授

研究者番号：90382283