

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：84203

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670154

研究課題名(和文)統合失調症の病因となる神経回路の解明

研究課題名(英文)The neural circuits underlying the pathophysiology of schizophrenia

研究代表者

谷垣 健二(Tanigaki, Kenji)

滋賀県立成人病センター(研究所)・その他部局等・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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文):我々は、ヒトで高率に統合失調症を発症する22q11欠損症候群のモデルマウスの神経発生学的解析を行い、海馬の歯状回、大脳皮質の介在神経細胞の発生異常があることを見出してきた。22q11欠損領域に存在する約30の遺伝子をレンチウイルスを用い再発現させることによって、どの遺伝子がこのモデルマウスの示す中枢神経構造異常と統合失調症様行動異常の原因になるか検討を行った。

研究成果の概要(英文):22q11 deletion syndrome is a chromosome disorder. 20-30% of the patients with this disorder develop schizophrenia. 22q11-deleted region is conserved in mouse chromosome16, which facilitated a mouse model of 22q11 deletion syndrome. We performed neurodevelopmental analysis of this model mice, and found developmental abnormalities in the hippocampal dentate gyrus and the cortical interneurons. Our data demonstrated that these developmental abnormalities are caused by hemizygous deletion of Dgcr8, one of the genes in the 22q11-deleted region.

研究分野：分子医学

キーワード：統合失調症 神経回路網 22q11欠損症候群 copy number variation Cre 動物モデル レンチウイルス

## 1. 研究開始当初の背景

22q11 領域欠損症候群はダウン症候群について高頻度に見られる染色体異常であり、3000 人から 4000 人に一人認められる。これは統合失調症全体の 0.5~1%をしめることを意味しており、22q11 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。また、22q11 欠損領域に存在する NgR1 の機能欠損変異が、22q11 領域の欠損を持たない統合失調症者でも 542 人に 3 人に認められるということ(JNS, 2008, 28(49):13161-13172)、また、22q11 欠損症候群の脳で認められる Serca2 の発現上昇が、一般的な統合失調症者でも確認されること(JNS, 2012, 32(41): 14132-14144)から、22q11 欠損症候群の統合失調症と一般の統合失調症の分子機構の共通性が示唆されている。ヒトの 22q11 領域には約 30 の遺伝子が存在しており、22q11 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。このため、Cre/loxP の技術による染色体欠損技術を用いれば、22q11 欠損症候群モデルマウスの樹立が可能である。我々は、この 22q11 欠損症候群モデルマウスを用いて行動学的解析を行い、methamphetamine や MK801 に対する反応性の亢進や Prepulse Inhibition の異常などの統合失調症様行動異常をきたすことを見出した。

## 2. 研究の目的

22q11 欠損症候群が示す統合失調症等の行動異常の原因となる神経回路網の同定を目指し、22q11.2 欠損症候群モデルマウスの神経発生的、解剖学的解析を行い中

枢神経構造異常がないかを検討する。異常が認められた場合、レンチウイルスベクターや transgenic mice を用いて部位特異的、細胞種特異的に遺伝子導入を行なうことで補償実験を行ない原因遺伝子の同定を試みる。

## 3. 研究の方法

生直後(P0) と 1 か月齢の 22q11 欠損症候群モデルマウスの脳の連続切片を作成し、stereology の技術を用いて、海馬、大脳皮質介在神経細胞に発生異常がないか組織学的に検討を行う。

介在神経細胞の前駆細胞が存在する medial ganglionic eminence (MGE) 細胞の培養系と MGE を含む大脳皮質スライス培養の系を用いて介在神経細胞の発生、特に介在神経細胞の移動、ケモカイン Cxcl12 に対する反応性に異常がないか in vitro で検討を行う。

## 4. 研究成果

22q11 欠損症候群モデルマウスの脳構造を stereology の手法を用いて検討した結果、生直後の海馬歯状回がモデルマウスでは有意に小さいことが分かった。成体になるとこの表現型が消失することから、海馬歯状回に一定定期的な発達の遅れが生じていると考えられた。神経発生的にこの海馬歯状回の異常の検討を行った結果、この発生異常は歯状回神経前駆細胞の発生異常ではなく、海馬脳室帯から歯状回への神経前駆細胞の移動が障害されていること、この発生異常が海馬歯状回神経前駆細胞のケモカイン Cxcl12 への反応性の異常によって惹起されることが明らかになった。

次に、同様に Cxcl12/Cxcr4 シグナルによって発生制御を受ける大脳皮質介在神経の検討を行った。その結果、モデルマウスでは、介在神経細胞でも Cxcl12 への反応性が障害され、大脳皮質への移動が障害されていることが明らかとなった。最後に、我々は、レンチウイルスを用いた系で 22q11 領域に存在する遺伝子を 22q11 欠損症候群モデルマウスの介在神経細胞に再発現させることで、どの遺伝子の欠損がこの Cxcl12 への反応性障害の原因となっているのか medial ganglionic eminence (MGE) 細胞の培養系と MGE を含む大脳皮質スライス培養の系を用いて検討を行った。その結果、22q11 領域に存在する Dgcr8 を再発現させた場合、この Cxcl12 への反応性障害が補償されることが明らかとなった。

#### 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 2 件 )

1. 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.  
Deficits in microRNA-mediated Cxcr4/Cxcl12 signaling in neurodevelopmental deficits in a 22q11 deletion syndrome mouse model.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 22;110(43):17552-7. doi: 10.1073/pnas.1312661110.
2. Muraki K, Tanigaki K.  
Neuronal migration abnormalities and its

possible implications for schizophrenia.  
Front Neurosci. 2015 Mar 10;9:74. doi: 10.3389/fnins.2015.00074. eCollection 2015.

##### [ 学会発表 ] ( 計 9 件 )

1. Tanigaki K  
Molecular mechanisms underlying schizophrenia-like phenotypes of 22q11 model mice  
11<sup>th</sup> world congress of biological psychiatry, Kyoto, Japan, June 23-27th, 2013
2. Kenji Tanigaki  
Behavioral Analysis of Neuron-specific RBP-J knockout mice  
Notch Meeting VII, Athens, Greece, Oct 14th, 2012
3. T. Hiramoto, S. Boku, M. Becker, T. P. Ó Broin, G. Kang, T. Takahashi A. Hishimoto, T. Izumi, K. Tanigaki, J. Pena, A. Golden, N. Hiroi  
22q11.2 copy number variation: Cellular and behavioral phenotypes of Tbx1 deficiency in postnatal neural progenitor cells and mice  
Neuroscience 2012, San Diego, USA, Nov 13th, 2013
4. Noboru Hiroi, Takeshi Hiramoto, Michael Beckert, Gina Kang, Kenji Tanigaki, Jose Pena, Tomohisa Takahashi, Shuken Boku  
Translating 22q11.2 CNV-associated developmental neuropsychiatric disorders into mouse models  
第36回日本神経科学大会 Neuro2013、2013年6月20日-23日、京都
5. 谷垣健二  
Neuropathological analysis of 22q11.2 deletion syndrome model mice.  
第36回日本分子生物学会 2013年12月3-6日、神戸
6. 谷垣健二  
統合失調症とCxcr4/Cxcl12 シグナルの関与  
第9回統合失調症学会、2014年3月14日、京都
7. M. Toritsuka, S. Kimoto, K. Muraki, M.A.

Landek-Salgado, A. Yoshida, N. Yamamoto, Y.  
Horiuchi, H. Hiyama, K. Tajinda, K. Ni, E.  
Illingworth, T. Iwamoto, T. Kishimoto, A. Sawa,  
K. Tanigaki

Deficits in microRNA-mediated Cxcr4/Cxcl12  
signaling in neurodevelopmental deficits in a  
22q11 deletion syndrome mouse model.

9th FENS forum of Neuroscience, Milan, Italy,  
2014 July 5-9

8. S. Boku, T. Izumi, T. Takahashi, G. Kang, A.  
Hishimoto, A. Nishi, S. Kato, K. Kobayashi, K.  
Tanigaki, T. Hiramoto, N. Hiroi

Over-expression of Tbx1 or COMT in the  
mouse hippocampus partially recapitulates  
behavioral phenotypes of 22q11.2 duplication  
Neuroscience 2014, Washington D.C., USA,  
2014, Nov 18<sup>th</sup>

9. Kenji Tanigaki

Comt-mediated regulation of GABAergic  
system in a 22q11 deletion syndrome model  
mice.

第 36 回日本生物学的精神医学会, 2014 年 9  
月 29 日-10 月 1 日、奈良

〔その他〕

<http://www.shigamed.jp/divisions/neuron.html>

## 6 . 研究組織

谷垣 健二 (Tanigaki Kenji)

滋賀県立成人病センター 研究所

・ 専門研究員

研究者番号 : 70362473