

統合失調症とミエリン化異常～RNA結合タンパク質の役割解明～

研究代表者： 岩田 圭子（子どものこころの発達研究センター・特命助教）

概 要	
統合失調症の病態に、グリアの一種であるオリゴデンドロサイトやそのミエリン化の異常が指摘されている。一方、Martins-de-Souza らによる死後脳プロテオーム解析で、統合失調症患者の脳内では RNA 結合タンパク質の一種である hnRNP C1/C2 タンパク質が顕著に減少していることが明らかとなった。その後、申請者らは、ヒト神経芽腫細胞を用いて hnRNP C1/C2 がミエリン関連因子の発現を変動させることを報告した。本研究では、ヒトオリゴデンドロサイト細胞株を用い、hnRNP C1/C2 のオリゴデンドロサイトのミエリン化（分化）過程における役割を追究し、hnRNP C1/C2 の異常から派生するオリゴデンドロサイトやミエリン形成の異常が統合失調症の病態基盤形成に関与しているという仮説を検証する。	
関連キーワード	オリゴデンドロサイト、ミエリン関連遺伝子、統合失調症、hnRNP C1/C2

研究の背景および目的

統合失調症は、その多くが思春期以降に幻覚や妄想を主症状として顕在化し、社会機能が著しく障害される精神疾患である。現在、統合失調症の原因および病態発現のメカニズムはいまだ不明であり、根本的な治療法は確立されていない。

そのような中、統合失調症の病態に、グリアの一種であるオリゴデンドロサイトやそのミエリン化の異常が指摘されている。一方、Martins-de-Souza らによる死後脳プロテオーム解析で、統合失調症患者の脳内では RNA 結合タンパク質の一種である hnRNP C1/C2 タンパク質が顕著に減少していることが明らかとなった。RNA 結合タンパク質は pre-mRNA のスプライシング、mRNA の安定化や分解、および翻訳の促進や抑制に関与し、遺伝子発現過程において重要な役割を担っている。これまでに、RNA 結合タンパク質の破綻が、がん

どをはじめとする様々な疾患を引き起こすことが多数報告されている。しかし、統合失調症をはじめとする精神疾患における RNA 結合タンパク質の動態は未解明である。そこで、申請者らは、ヒト神経芽腫細胞を用いて hnRNP C1/C2 がミエリン関連因子発現に関与しているかについて解析し、これら遺伝子の発現を変動させることを報告した (Iwata et al., 2011)。

本研究では、ヒトオリゴデンドロサイト細胞株を用い、hnRNP C1/C2 のオリゴデンドロサイトのミエリン化（分化）過程における役割を解明し、hnRNP C1/C2 の異常から派生するオリゴデンドロサイトやミエリン形成の異常が統合失調症の病態基盤形成に関与しているという仮説を検証することを目的とする。

研究の内容および成果

精神疾患の病因・病態を探るには死後脳は非常に有用なサンプルである。しかし一方で、ほとんどの解析が神経とグリアが混ざった状態で解析されている。そのため、死後脳解析の結果からグリア特異的な異常を検出することは困難である。そこで本研究では、特定の細胞に絞り解析することにした。また、申請者は死後脳解析を行った Martins-de-Souza らと提携しており、本研究の結果と統合失調症死後脳プロテオーム解析の結果とを照らし合わせた考察を行う予定である。このことにより、臨床サンプルと *in vitro* のサンプルが

最大限に有効利でき、導き出される結果は統合失調症の病態解明や治療へと直接結びつくものである。

本研究にはホルボールエステル (PMA) 刺激により成熟オリゴデンドロサイトに分化可能な未分化ヒトオリゴデンドロサイト細胞株 M03.13 を使用する。我々は既に本細胞のプロテオミクス解析を行っており、hnRNP C1/C2 をはじめとする多くの RNA 結合タンパク質が豊富に発現していることを突き止めている (Iwata et al., 2013)。

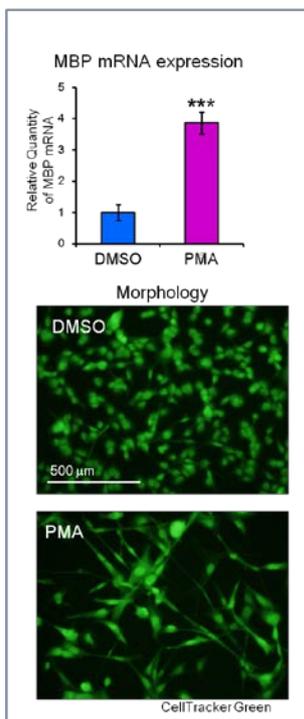


図 1. M03.13 の PMA による分化誘導

申請者は、まず M03.13 の分化過程において hnRNP1 および C2 を発現変化自体が変動するかについて解析を行った。図 1 に示すように、PMA 刺激により分化マーカーである MBP 遺伝子の発現の増加と形態変化をおさえることにより、M03.13 が成熟オリゴデンドロサイトに分化していることを確認した。続いて、分化によって hnRNP1 および C2 の発現が変化するかを調べたところ、どちらも減少することが明らかとなった(図 2-A)。

そこで hnRNP1 および C2 を過剰発現させた上で PMA 処理した際に分化に異常が認められるかを解析した。図 2-B に示したように、どちらの過剰発現においても分化状態を変化させることはなかった。しかし、興味深いことに、hnRNP2 を過剰発現させた細胞は PMA 刺激なしでも MBP 発現の増加が認められた。続いて、同様の処理をした細胞をそれぞれのミエリン関連因子発現の発現が変化して

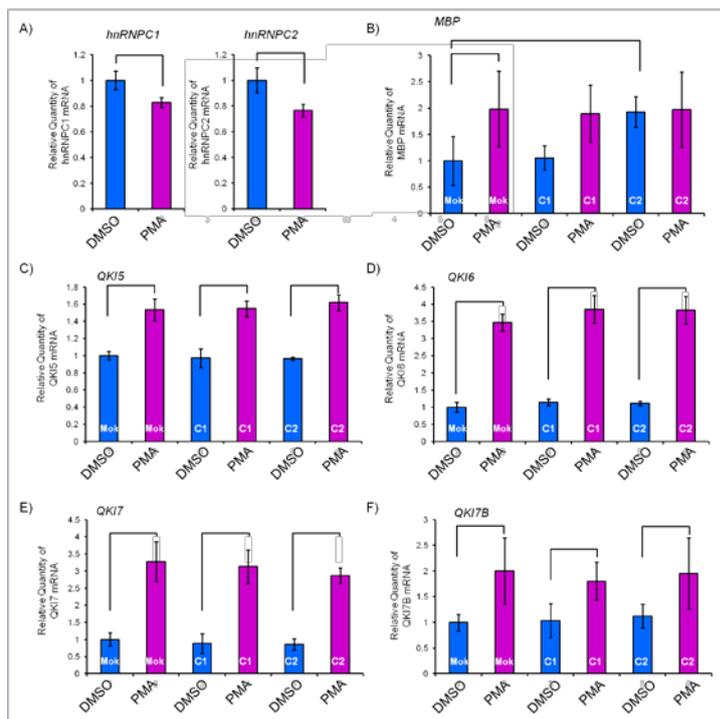


図 2. M03.13 の分化過程への hnRNP1/2 の影響

いるかについて検討した。その結果、図 2-C~F に示すように、これら遺伝子発現への影響は認められなかった。

以上のことから、hnRNP1 および C2 の過剰発現は PMA による分化には影響を与えないが、hnRNP2 のみ、未分化細胞の分化マーカー遺伝子の発現増加を誘導することが明らかとなった。この結果は、以前申請者が報告したヒト神経芽腫細胞 SK-N-SH を用いた際の結果に似ている。つまり、hnRNP C2 のみ MBP 遺伝子の発現を変化させたのである (Iwata et al., 2011)。統合失調症患者の死後脳で hnRNP C1/2 発現異常が確認されていることから (Martins-de-Souza et al., 2009)、本疾患の脳内では hnRNP C1/2 発現異常による MBP 発現に変化が起こり、オリゴデンドロサイトの異常な分化状態が起こっている可能性がある。

本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文等」

1. 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. *under preparation*
2. MK-801 treatment affects glycolysis in oligodendrocytes more than in neuronal cells: insights for schizophrenia. *under preparation*

「特記事項」

なし

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

現在受け入れ中

日本学術振興会・基盤研究 C (一般)・平成 25-27・

統合失調症とオリゴデンドロサイト異常—hnRNP1/2 の役割解明・代表・採択・390 万円

申請予定

日本学術振興会・基盤研究 C (一般)・平成 28-30・自閉症におけるエピジェネティック異常の解明・代表