

ミトコンドリアダイナミクスの統合失調症病態への関与

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・助教）

共同研究者：

概 要	
	ミトコンドリアおよびオリゴデンドロサイト機能異常が統合失調症病態に関与しているとの報告がそれぞれ多数あるが、それらのメカニズムおよび2つの関連性は明らかにされていない。ミトコンドリアは融合・分裂および合成・分解する動的な細胞小器官である。現在グリア細胞の分化・成熟へのミトコンドリアダイナミクスの関与はほとんど知られていない。他研究グループから、統合失調症の死後脳において、オリゴデンドロサイト中のミトコンドリアの減少が報告されていることから、ミトコンドリアダイナミクスがオリゴデンドロサイトの分化・機能を制御しており、その破綻が統合失調症病態を引き起こすと仮説を立てた。本研究課題は、前記仮説を検証するものである。
関連キーワード	ミトコンドリアダイナミクス、オリゴデンドロサイト、統合失調症

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

図1. M03.13のPMAによる分化誘導

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。

このような中、ミトコンドリアおよびオリゴデンドロサイト機能異常が、統合失調症病態に関与しているとの報告がそれぞれ多数あるが、それらのメカニズムおよび関連性は明らかにされていない。ミトコンドリアは融合・分裂および合成・分解する動的な細胞小器官である。近年、Khachoらにより、神経幹細胞から神経細胞への分化をミトコンドリアダイナミクスが制御しているとの報告がなされた (Khacho, M. *et al.* 2016)。一方、脳は神経細胞とグリア細胞からなり、グリア細胞も神経幹細胞に由来する。しかし、現在グリア細胞の分化・成熟へのミトコンドリアダイナミクスの関与はほとんど知られていない。

図2. variant M0の発現分布

統合失調症者の脳内ではエネルギー代謝の低下が報告されており、これは、ミトコンドリア機能の低下を示している (Clay, HB. *et al.* 2012)。さらに、注目すべきことに、他研究グループから、統合失調症の死後脳において、オリゴデンドロサイト中のミトコンドリアの減少が報告されている (Uranova *et al.* 2001)。これらのことから、ミトコンドリアダイナミクスがオリゴデンドロサイトの分化・機能を制御しており、その破綻が統合失調症病態を引き起こすと仮説を立てた。本研究課題は、前記仮説を検証するもので、ミトコンドリアおよびその生合成に重要な役割を担うPGC-1alphaのオリゴデンドロサイト分化制御機構を明らかにする。その上で、オリゴデンドロサイトおよびミトコンドリアの機能機能異常が報告されている統合失調症の病態にPGC-1alphaがどのように関与しているかを *in vitro* および *in vivo* で明らかにする。

研究の内容および成果

本研究には、まず、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。

申請者は、まず M03.13 の分化の確認をおこなった。図1および2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、突起の伸長とラスコへの強力に付着するという形態変

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 (図1、2)。次に、M03.13 の分化過程に、ミトコンドリア生合成に重要な役割を持つヒト PGC-1alpha の発現の解析を行った。ヒト PGC-1alpha には知られているだけで8つの variant があり、近年も新たな variant が報告された。我々はまず、オリゴデンドロサイトの分化に関与する variant の同定を試み、

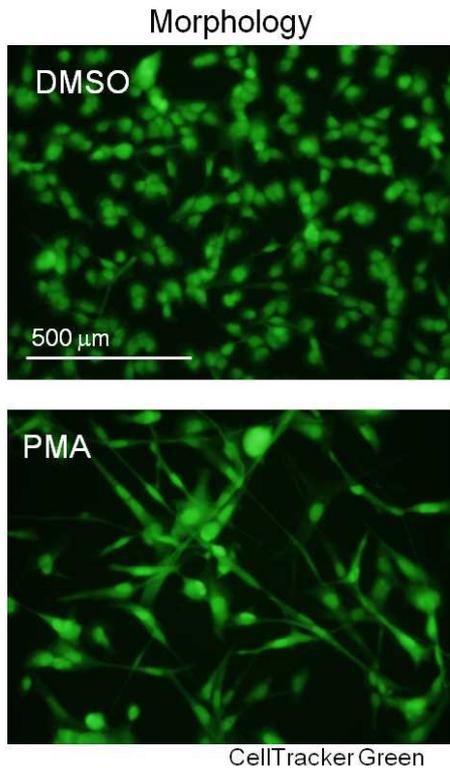


図 1. M03.13 の PMA による分化誘導

ヒトオリゴデンドロサイト細胞株に発現する新たな variant を同定した。本 variant をノックダウ

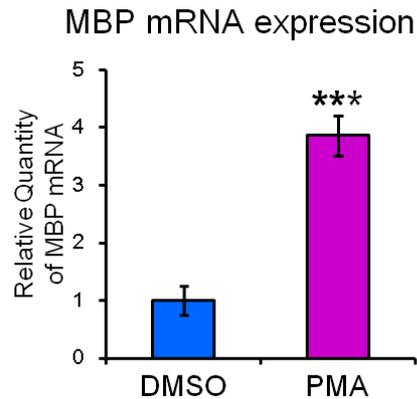


図 2. M03.13 の PMA による分化誘導

ンするとオリゴデンドロサイトの分化が抑制されることから、本 variant がオリゴデンドロサイト分化に重要な役割を担っていることを明らかにした。本 variant のヒト組織における発現パターンの解析から、脳に発現していること、また、それだけでなく、qPCR 解析により、他の組織にも発現していることを明らかにした (図 3)。本結果は、本 variant の脳内における重要性を示唆するだけでなく、他の組織でも何らかの機能を担っている可能性を示唆する。

さらに、現在、本 variant のマウスでの発現解析も行っており、今後の本 variant 特異的ノックアウトマウス作製および解析が期待される。

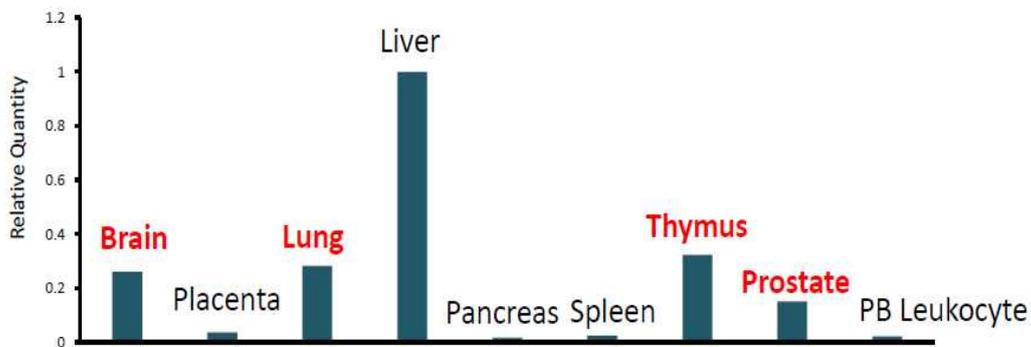


図 3. variant M0 の発現分布

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」

なし

「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

○科学研究費補助金 (基盤研究 C)・平成 31 年-令和 3 年・Exploring the novel role of mitochondrial dynamics in schizophrenia・代表・採択・442 万円

○公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団 第 34 会基礎医学医療研究助成「ミトコンドリアダイナミクスの統合失調症病態への関与」代表・採択・50 万円

研究経費：令和元年度 500 千円

○公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団 第 34 会基礎医学医療研究助成「ミトコンドリアダイナミクスの統合失調症病態への関与」代表・採択・300 万円