

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
グループ共同研究実施報告書（2016年度～2018年度）

[研究分野：疾患の神経生物学]

1. グループ共同研究代表者

所属機関・職名・氏名: 大阪大学・教授・八木 健

2. 研究課題名

精神神経疾患に関わるエピジェネティック制御による回路形成機構

3. 日本側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者 大阪大学・教授・八木 健

分担者 徳島大学・准教授・平山晃斉

分担者 大阪大学・助教・足澤悦子

4. 米国側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者 Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Professor, Schahram Akbarian

分担者 Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Assistant Professor, Hirofumi Morishita

5. 研究期間 西暦 2016年 4月 1日～2019年 3月 31日

6. 研究の概要、成果及び意義（1000字）

統合失調症、鬱病や自閉症などの精神神経疾患の発症メカニズムにおいて、クロマチン構造に関わるエピジェネティック制御の重要性が示唆されてきている。また、発生、発達、環境からの影響による染色体構造に関わるエピジェネティックなDNA修飾やヒストン修飾の変化が正常な脳神経機能に重要であることも報告されてきている。しかし、これらのエピジェネティック制御がどの様にして脳機能の変化に関わるかについては未だ十分に明らかにされていない。米国側グループであるSchahram Akbarianは、これまでに精神神経疾患におけるエピジェネティック制御の役割に注目し、ヒストン修飾酵素が大脳皮質、特に前頭前野のワーキングメモリーや認知機能の形成に関わることを明らかにしている。また、Hirofumi Morishitaは、精神神経疾患で注意障害をもたらす大脳皮質における神経回路の解析をアデノ随伴ウイルスを用いた局所的な遺伝子発現により行っている(Koike et al 2015)。日本側グループである八木健は、神経細胞の個性をもたらすクラスター型プロトカドヘリン(Pcdh) 遺伝子群を発見し、このPcdh遺伝子クラスターが神経回路形成に重要な役割を果たしていること、Pcdh遺伝子群が個々の神経細胞で異なる組み合わせ発現をし、この発現制御にクロマチン構造制御因子であるCTCFやDNAメチル化が関わっていることを明らかにしてきた。これらの結果は、エピジェネティック制御を受けるPcdh遺伝子群が神経細胞の個性化、神経回路形成に関わっていることを示唆する。

本研究では、米国側グループで作製されたワーキングメモリーや認知機能に異常を持つヒストン修飾酵素遺伝子 cKOマウスを用いて、神経細胞におけるPcdh遺伝子クラスターのクロマチン構造解析、Pcdh遺伝子発現を解析する共同研究を推進した。その結果、ヒストン修飾酵素であるSTETDB1を終脳領域の興奮性神経細胞で欠損させたマウスにおいて、Pcdh遺伝子クラスターのクロマチン構造変化を明らかにし、Pcdh遺伝子群の発現異常をin situハイブリダイゼーション法により明らかにした。これらの結果、ヒストン修飾の変化による神経細胞でのPcdh遺伝子群の発現の変化が明らかとなった。また、STETDB1結合領域に統合失調症に関わる遺伝子多型が明らかとなり、ヒト精神神経疾患発症とPcdh遺伝子群との関係が示唆された。

7. その他（実施上の問題点、特記事項等）

特になし

◎参考資料があれば、添付ください。