

# 平成29年度 徳島大学先端酵素学研究所共同研究報告書

研究代表者

所属機関 宮崎大学医学部

職名 助教

氏名 村尾 直哉

照会先 〒889-1692 宮崎市清武町木原5200

宮崎大学医学部機能生化学

電話 0985-85-3127 Fax 0985-85-6503

|        |  |
|--------|--|
| 共同研究項目 | 共同研究B-1 ゲノム制御学分野                       |
| 研究課題   | 小胞体ストレスに起因した脳内慢性炎症から紐解く精神疾患の共通メカニズムの解明 |

## 研究報告

我々はこれまでに、不良タンパク質の適切な分解に必須であり小胞体の品質管理に重要な小胞体膜タンパク質 Derlin-1 の中枢神経系特異的な欠損による小胞体ストレスの遷延化が慢性的な脳内炎症という脳内免疫系の破綻を引き起こすと同時に、複合的な精神疾患様行動や運動機能障害を示すことを見出してきた。精神疾患は統合失調症や自閉症、気分障害、不安障害などの脳の機能的・器質的な障害であるが、その程度や症状は個人差が大きく、近年では、精神疾患に共通して観察される脳内炎症などの脳内免疫系異常の正常化が、多様化した精神疾患に共通した病態改善の鍵となり得ると考えられている。このような背景から我々は、Derlin-1 欠損マウスの精神疾患様の異常行動や運動機能障害と関連する各脳部位、及びミクログリアやアストロサイトなどの免疫担当細胞の解析により、小胞体品質管理機構の破綻-脳内炎症-精神疾患の関係性とその詳細なメカニズムの解明、さらにはこれまでにない新たな精神疾患に共通した予防・治療法の開発に繋げることが出来るのではないかと考えた。しかしながら、これまでの研究からも、多様化した精神疾患における脳内炎症においてどのような因子が重要であるかについては未だ議論の余地が残されており、精神疾患の共通発症機構やその原因因子を突き止めるためには、脳内の各領域で起こる変化を俯瞰的に捉えることが重要であると考えられる。そこで本研究では、ゲノム制御学分野・片桐豊雅教授との共同研究により、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現プロファイリングを実施し、小胞体品質管理機構の破綻による脳内炎症の惹起を介した種々の精神疾患に共通する新規因子の同定を試みた。本研究では種々の行動異常が観察された Derlin-1 中枢神経特異的コンディショナルノックアウト (cKO) マウス (Derlin-1cKO) を複合的な精神疾患モデルマウスと捉え、中枢神経系での小胞体品質機構の破綻が精神疾患に共通する脳内炎症を引き起こすこと、また、それにより誘導される精神疾患の発症に共通した因子が存在することを想定して以下の項目の実施準備、実施及び解析を行なった。

① Derlin-1cKOマウスの各脳領域におけるmRNA発現プロファイリング

② Derlin-1cKOマウスより単離した脳内炎症に関連したグリア細胞 (アストロサイト・ミクログリア) におけるmRNA発現プロファイリング (解析準備中)

①においては、脳の各部位のなかでも特にアストロサイトやミクログリアの増生が顕著であり、脳内炎症が慢性的に引き起こされていると考えられる幾つかの領域に着目した。なかでも本年度は小脳領域に着目し、DNAマイクロアレイ解析を行なった。また我々は、この小脳でのアストロサイトの異常増生の程度が、タンパク質の折りたたみ不全を修復し小胞体ストレスを軽減させることが知られているケミカ

ルシヤペロン4-phenylbutyric acid (4PBA) の投与により抑制されることを明らかにした。そこで、Derlin-1cKOマウスとそのコントロールマウスの小脳に加え、4PBAをDerlin-1cKOマウス、及びコントロールマウスの出生後15日目から27日目まで1日1回200mg/kgの濃度で腹腔内投与したマウスの出生後28日目の小脳も採取し、同様にDNAマイクロアレイ解析を行なった。その結果、Derlin-1cKOマウスの小脳では小胞体ストレス関連遺伝子や、炎症性サイトカイン、Toll like receptorなどに関連した遺伝子の発現上昇が確認された。さらに、これらの上昇した遺伝子群の発現が4PBAの投与により抑制されることが明らかになった。このことから、小脳における慢性炎症には小胞体品質管理機構の破綻が少なくともその一部には関与していることが示唆された。現在は海馬や線条体などの他の組織の解析準備と並行して、今回の小脳における網羅的遺伝子発現解析結果より、慢性炎症や運動障害、精神疾患様の異常行動を引き起こす原因となり得る新規因子の探索を行なっている。今後は他の脳組織での網羅的遺伝子発現変化の結果と今回の結果を組み合わせる結果及び、③現存の精神疾患に関連した公共データベースを用いたバイオインフォマティクス解析による候補因子の重要性や新規性の解析、等によりこれまでに全く知られていなかった小胞体ストレスによる脳内炎症の惹起を介した種々の精神疾患に共通する新規因子の同定を目指す。