

## 研究題目 統合失調症発症脆弱性候補遺伝子 NgR1 / MamL1 の機能解析

### 研究組織

研究代表者：谷垣健二（滋賀県立成人病センター研究所）

共同研究者：岡崎拓（徳島大学 先端酵素学研究所）

### 【1】研究の概要

#### [1-1]本研究の目的・概要

統合失調症は多因子遺伝病であり、ヒトでの GWAS 等の大規模な遺伝学的解析によってその発症脆弱性遺伝子の候補が多数同定されているが、一つ一つの遺伝子の寄与率は小さいため、統合失調症発症の分子機構の解明は困難を極めている。

NgR1, MamL1 は遺伝学的解析によって統合失調症に関与することが報告されている。我々は、統合失調症に関連の見られる NgR1/MamL1 の SNP (Single Nucleotide Polymorphism) でこれらの遺伝子機能に影響を持つものをいくつか見出した。NgR1 で認められる SNP rs701428 は NgR1 の神経活動依存性エンハンサー活性に影響を与え (Transl Psychiatry. 2012 Aug 7;2:e146)、MamL1 で認められる SNP はその転写制御能に影響を与える。本研究では、これらの統合失調症に関連の認められる機能的 SNP が統合失調様行動異常に関与する可能性を、個体レベルで検討することを目的とする。

#### [1-2]研究の方法・経過

我々は、CRISPR-Cas9 ゲノム編集法を用いて統合失調症に関連の認められる NgR1, MamL1 の機能的 SNP をもつ、もしくはその SNP を含む領域を欠損したマウスの作製を試みた。

### 【2】研究の成果

#### [2-1]本研究で明らかになった研究成果

NgR1 の 3' に位置する神経活動依存性エンハンサーの上流と下流を標的とする 2 種類のガイド RNA 及び Cas9 をマウス受精卵にインジェクションし、NgR1 の神経活動依存性エンハンサーを欠損したマウスを樹立した。また、MamL1 の機能的 SNP の近傍を標的としたガイド RNA と統合失調症に関与する SNP を導入した Oligo を Cas9 とマウス受精卵にインジェクションし、ヒトで見いだされた統合失調症に関与の認められる機能的 SNP を MamL1 遺伝子 にノックインしたマウスを樹立した。

#### [2-2]本共同研究による波及効果および今後の発展性

ヒトの統合失調症と関連が認められる NgR1 / MamL1 の機能的 SNP が統合失調症様行動異常にどのような影響を機能に与えるか解明できれば、これらの遺伝子を標的とした統合失調

症新規治療法の開発につながる可能性がある。

### 【3】主な発表論文等

論文発表、学会発表、成果資料等

1) Regulation of striatal dopamine responsiveness by Notch/RBP-J signaling.  
Toritsuka M, Kimoto S, Muraki K, Kitagawa M, Kishimoto T, Sawa A, Tanigaki K.  
Transl Psychiatry. 2017 Mar 7;7(3):e1049

### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

統合失調症に関連の認められる機能的 SNP をもつ MamL1 knockin mice、及び 統合失調症  
に関与の認められる SNP が含まれる NgR1 の神経活動依存性エンハンサーを欠損したマウ  
スが樹立できたので、これらのマウスを用い統合失調症様行動異常が認められるか検討を  
行う。NgR1/ MamL1 共に神経の発生、可塑性制御だけでなく、macrophage や B 細胞などの  
免疫細胞の発生、機能に関与する。 macrophage や B 細胞が精神疾患発祥に関与する可能  
性も示唆されており、神経細胞と免疫細胞のどちらの機能が統合失調症様行動異常に関与  
するか興味深い。