

## 研究題目 脳内慢性炎症と関連した精神疾患の共通メカニズムの解明

### 研究組織

研究代表者：西頭英起（宮崎大学医学部）

共同研究者：片桐豊雅（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

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。その程度や症状は個人差が大きく、多様化した精神疾患においては未だ決定的な原因や治療法は不明である。これに関連して近年、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。申請者は、不良タンパク質の適切な分解に必須の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品質管理機構の破綻に起因した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を示すことを見出している。そこで本研究では、Derlin-1 欠損マウスの精神疾患と関連する脳部位、およびミクログリアやアストロサイトなどの脳内の免疫担当細胞における遺伝子発現変動を網羅的に解析することで、小胞体ストレス-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し、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を目的とした。

#### [1-2]研究の方法・経過

本研究で用いる中枢神経特異的な Derlin-1cK0 マウスは社会行動、巣作り行動の異常や快楽消失など（他多数）の精神疾患を横断した精神疾患様行動を示している。先行研究より、これらの行動異常は中枢神経系での小胞体ストレス応答機構の破綻に起因する脳内炎症に関連し

たものであると予想される。そこで、本研究では Derlin-1cK0 マウス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ストレス応答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いる。そこで本共同研究ではそれらを明らかにするため、次の3項目による網羅的遺伝子発現プロファイリングおよび解析を実施し、小胞体ストレス応答機構の破綻に起因する脳内炎症および精神疾患に共通した新規因子の同定を試みた。

### 【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果  
本研究で用いる中枢神経特異的な Derlin-1cK0 マウスは社会行動、巣作り行動の異常や快楽消失など（他多数）の精神疾患を横断した精神疾患様行動を示している。先行研究より、これらの行動異常は中枢神経系での小胞体ストレス応答機構の破綻に起因する脳内炎症に関連したものであると予想される。そこで、本研究では Derlin-1cK0 マウス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ストレス応答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いる。そこで本共同研究ではそれらを明らかにするため、次の3項目による網羅的遺伝子発現プロファイリングおよび解析を実施し、小胞体ストレス応答機構の破綻に起因する脳内炎症および精神疾患に共通した新規因子の同定を実施した。

- ① Derlin-1cK0 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-1cK0 マウスの脳内炎症領域より単

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

③ ①、②のプロファイリング結果および既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提示上記の成果をもとに、片桐教授との共同研究として下記論文に報告した。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

これまでに、精神疾患患者で脳内炎症に代表される脳内の免疫恒常性の異常が惹起される原因についてはいくつかの報告があり、様々な環境ストレスなどによって誘発され得ることが示されてはいるものの、環境ストレス-脳内炎症の詳細なメカニズムに関しては未だ不明な点が多い。加えて、一口に脳内炎症と言ってもそこで起こっている変化は多岐に渡るため、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も議論の余地が残されている。このような多様化した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、脳内で起こる変化を俯瞰的に捉えることが重要であるが、これには代表的な遺伝子の発現変化解析のみでは不十分である。これらの理由から、これまでに全く知られていなかった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には、本共同研究による網羅的な遺伝子発現の動きを調べる解析が必要不可欠である。本解析の第一人者である片桐教授との本共同研究により得られる成果は、これまでとは異なる新たな概念を提示でき、個々の疾患に着目して展開されていた精神疾患研究に一石を投じることのできるものであるため、その成果が社会に与える波及効果は大きいと考える。

### 【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

Murao N, Matsuda T, Kadowaki H, Matsushita Y, Tanimoto K, Katagiri T, Nakashima K, Nishitoh H: Homeostatic Regulation of Seizure Susceptibility and Cognitive Function by ER Quality Controller Derlin-1 through Maintenance of Adult Neurogenesis (2023) bioRxiv

[3-2]学会発表

第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会／第 66 回日本神経化学会大会合同大会 教育講演 2023/7/6-8

Endoplasmic reticulum quality control system and neurodegenerative diseases resulting from its disruption  
Hideki Nishitoh

[3-3]成果資料等

上記論文 URL

<https://doi.org/10.1101/2023.04.27.538634>

### 【4】今後の課題等

今後は、明らかになった分子メカニズムをもとに、創薬に繋げる必要がある。