

「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
平成 23 年度採択研究代表者

H24 年度
実績報告

加藤忠史

理化学研究所 脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム・チームリーダー

精神疾患のエピゲノム病態の解明に向けた新技術創出

§1. 研究実施体制

(1) 加藤グループ

- ① 研究代表者: 加藤 忠史 (理化学研究所脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム、チームリーダー)
- ② 研究項目
 - ・精神疾患のエピゲノム解析

(2) 中島グループ

- ① 主たる共同研究者: 中島 欽一 (奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・動物モデルを用いたエピゲノム病態の解析

(3) 五十嵐グループ

- ① 主たる共同研究者: 五十嵐 勝秀 (理化学研究所脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム、客員研究員)
- ② 研究項目
 - ・動物モデルにおけるエピゲノム病態の解析

§2. 研究実施内容

統合失調症患者死後脳におけるエピゲノム解析

統合失調症患者 35 名の死後脳(前頭葉)を用いて、神経細胞およびその他の非神経細胞にお

ける DNA メチル化状態の検討のため、タイリングアレイ解析を行った。その結果、患者では神経細胞、非神経細胞共に DNA メチル化が低下している部位、患者の神経細胞のみでメチル化が亢進している部位、患者で神経細胞、非神経細胞共に DNA メチル化が増加している部位など、さまざまなパターンでの変化を見いだした。

精神疾患モデルマウスにおけるエピゲノム解析

精神疾患モデルマウスにおいて、全脳ホモジェネートより得た核画分を、神経細胞核特異的蛋白の抗体で標識した後、FACS(蛍光セルソーター)を用いて、神経細胞核および非神経細胞核を単離し、DNA メチル化のマイクロアレイ解析を行った。その結果、神経細胞核のみにおいて、有意なメチル化領域数の低下を見いだした。

より詳細な検討を行うため、野生型マウスの海馬及び扁桃核から FACS により神経細胞核を分離し、DNA を回収する系を確立した。

神経細胞低メチル化モデルマウス

神経細胞低メチル化の病態生理学的意義を明らかにするため、神経細胞特異的に Dnmt1 をノックアウトしてモデルマウスを作成した。

これらのマウスにおいて、脳内で Dnmt1 の発現量が低下していることを確認した。

これらのマウスにおいて、予備的な行動解析を行った結果、不安様行動などの行動変化が見られた。

部位特異的メチル化法の検討

患者エピゲノム解析で得られた候補遺伝子である Slc6A4 を、DNA 配列認識蛋白である TALE Nuclease を用いて特異的にメチル化する方法の検討を進めた。まず、標的遺伝子の CpG アイランド近傍におけるマウスの組織間の DNA メチル化差異の検討を行った。その結果、縫線核において低メチル化を示し、肝臓、小腸では 100%近くメチル化されている領域を見いだした。