

「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた  
新技術の創出」

平成21年度採択研究代表者

H25 年度 実績報告
----------------

西川 徹

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授

統合失調症のシナプスグリア系病態の評価・修復法創出

## § 1. 研究実施体制

(1)「西川」グループ(東京医科歯科大学)

① 研究代表者:西川 徹 (東京医科歯科大学・大学院・医歯学総合研究科、教授)

② 研究項目

・シナプスグリアーD-セリン系の分子機構解明と統合失調症における病態解析および修復法創出

(2)「福井」グループ(徳島大学)

① 主たる共同研究者:福井 清 (徳島大学・疾患酵素学研究センター、教授)

② 研究項目

・D-アミノ酸酸化酵素によるシナプスグリア機能調節と統合失調症における病態の解析

(3)「田中」グループ(東京医科歯科大学)

① 主たる共同研究者:田中 光一(東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部、教授)

② 研究項目

・シナプスグリア機能連携の分子機構とD-セリンシおよびグルタミン酸シグナルの役割の解明

(4)「有馬」グループ(国立精神・神経医療研究センター)

① 主たる共同研究者:「有馬」グループ(国立精神・神経医療研究センター)

② 研究項目

・統合失調症のシナプスグリアーD-セリン系病態の薬物治療試験および死後脳における解析

(5)「大森」グループ(徳島大学)

① 主たる共同研究者:大森哲郎(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス部、教授)

② 研究項目

・シナプスグリアーD-セリン系作用薬の統合失調症治療効果とその生物学的指標の解析

## § 2. 研究実施の概要

本課題では、D-セリンをグリアニューロン相互シグナル分子とする、グルタミン酸(Glu)シナプスグリア系の分子細胞機構と統合失調症における病態を解明し、その評価・修復法を創出する基礎的研究と、Glu シナプスに影響する薬物を用いた治療試験や、患者を対象とした種々の検査を行う臨床的研究を、連携させながら推進している。

### 【1】基礎的研究

D-セリンは、統合失調症で機能不全が推測されている、大脳皮質・海馬・線条体等を含む前脳部の NMDA 型 Glu 受容体の活性化に必須の内在性因子と考えられる。すなわち、D-セリン単独では本受容体を介する伝達を生じさせることはないが、Glu が NMDA 受容体を活性化するためには不可欠であり、NMDA 受容体のコアゴニストと呼ばれる。したがって、NMDA 受容体と結合する細胞外の D-セリンがどのように調節されているのかは、統合失調症の病態や新たな治療法を明らかにする上で極めて重要である。平成 25 年度は、海馬においては前脳部神経細胞の D-セリン合成酵素が、細胞外 D-セリン濃度を NMDA 受容体が十分機能するように維持する機構に関係することがわかった。また、感染症で活性化するインターロイキン1ベータ(IL-1 $\beta$ )や Poly(I:C)等の因子が、D-セリンの分解能をもつ D-アミノ酸酸化酵素(DAO)の活性を増加させる作用が明らかになり、周産期の感染症が本症への罹患リスクを高める機序への手がかりが得られた。

一方、統合失調症モデルの行動変化に密接に関係する NMDA 受容体の NR2D サブユニットと Dock3 が相互作用をもつことや、Dock3 が NR2D の細胞膜への移行を制御することを見出し、Dock3 は NMDA 受容体機能を促進する統合失調症治療薬開発の標的分子となる可能性を示した。統合失調症において機能低下が疑われる Glu 輸送体の発現を減少させたマウスが、本症のモデルとして役立つことも明らかになった。さらに、統合失調症の発症との関連が指摘されている Notch シグナル系がグリアの突起形成に関与することを示唆した点は、本症のシナプスグリア系病態のプロープとして期待される。

### 【2】臨床的研究

NMDA 受容体機能を促進する既認可薬の D-サイクロセリンを用いた、統合失調症の難治症状の治療試験が進展し、エントリー数が 40 名を越えた。統合失調症の生物学的指標の探索と、D-サイクロセリンが奏功する患者の要因を目的に、これらの患者と、本試験に参加していない統合失調症患者、健常者、気分障害患者(双極性障害、うつ病)、その他の精神疾患患者等の同意と協力を得て、MRI による脳形態・拡散テンソル画像、言語流暢性課題または錯視課題遂行時の近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)による脳血流測定、MRS による脳内グルタミン酸・GABA の測定、ゲノム解析、眼球運動、情動知能スケールなどの各生物学的・心理学的指標の比較検討を行った。

ホモシステインは、種々の精神疾患との関係が指摘されているが、NMDA 受容体活性に影響する点からも注目される。平成 25 年度までに、統合失調症の末梢血の検討から、血漿ホモシステイン濃度について、(1)統合失調症患者で健常者に比べ高値を示す、(2) 1338 の遺伝子の領域でメチル化レベルと関連し、ホモシステインが遺伝子のメチル化に影響する可能性がある、(3)今回の

患者群では4.8nmol/ml 上昇(1SD)あたり統合失調症の発症リスクが1.15倍に高くなると計算される、等の新知見が得られた。以上の所見はシナプスグリア系病態とも関連する可能性がある。

### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報

1. Yasuhiro Kaneda, Tetsuro Ohmori, Yuko Okahisa, Tomiki Sumiyoshi, Shenghong Pu, Yoshinori Ueoka, Manabu Takaki, Kazuyuki Nakagome, and Ichiro Sora, “Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version”, *Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 67, No.3, pp.182-8, 2013 (DOI: 10.1111/pcn.12029)
2. Makoto Kinoshita, Shusuke Numata, Atsushi Tajima, Shinji Shimodera, Issei Imoto and Tetsuro Ohmori, “Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia”, *Epigenetics*, vol.8, No.6, pp.584-90, 2013 (DOI: 10.4161/epi.24621)
3. Ning Bai, Hideki Hayashi, Tomomi Aida, Kazuhiko Namekata, Takayuki Harada, Masayoshi Mishina and Kohichi Tanaka, “Dock3 interaction with a glutamate-receptor NR2D subunit protects neurons from excitotoxicity”, *Mol Brain*, vol.6, No.22, 2013 (DOI: 10.1186/1756-6606-6-22)
4. Sayuri Ishiwata, Shigehiro Ogata, Asami Umino, Hirohisa Shiraku, Yoshitaka Ohashi, Yasushi Kajii and Toru Nishikawa, “Increasing effects of S-methyl-L-cysteine on the extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex”, *Amino Acids*, vol.44, No.5, pp.1391-1395, 2013 (DOI: 10.1007/s00726-013-1464-6)
5. Yuichi Hiraoka, Okiru Komine, Mai Nagaoka, Ning Bai, Katsuto Hozumi and Kohichi Tanaka, “Delta like 1 regulates Bergmann glial differentiation during cerebellar development”, *Mol Brain*, vol.6, No.25, 2013 (DOI: 10.1186/1756-6606-6-25)
6. Takeshi Sasaki, Fumitoshi Kodaka, Go Taniguchi, Toru Nishikawa and Masako Watanabe, “Experiential auditory hallucinations due to chronic epileptic discharges after radiotherapy for oligoastrocytoma”, *Epileptic Disorder*, vol.15, No.2, pp.188-192, 2013 (DOI: 10.1684/epd.2013.0574)
7. Namekata K, Kimura A, Kawamura K, Guo X, Harada C, Tanaka K and Harada T, “Dock3 attenuates neural cell death due to NMDA neurotoxicity and oxidative stress in a mouse model of normal tension glaucoma”, *Cell Death Differ*, vol.20, pp.1250-1256, 2013 (DOI: 10.1038/cdd.2013.91)
8. Sayuri Ishiwata, Asami Umino, Masakazu Umino, Kazuko Yotita, Kiyoshi Fukui

- and Toru Nishikawa, “Modulation of extracellular d-serine content by calcium permeable AMPA receptors in rat medial prefrontal cortex as revealed by in vivo microdialysis”, *Int J Neuropsychopharmacol*, vol.16, No.6, pp.1395-1406, 2013 (DOI: 10.1017/S1461145712001484.)
9. Jiewei Liu, Shusuke Numata, Masashi Ikeda, Yuichiro Watanabe, Xue-bin Zheng, Xiongjian Luo, Makoto Kinoshita, Ayako Nunokawa, Toshiyuki Someya, Tetsuro Ohmori, Jin-xin Bei, Siow-Ann Chong, Jimmy Lee, Zhiqiang Li, Jianjun Liu, Nakao Iwata, Yongyong Shi, Ming Li and Bing Su, “An evaluation of association between a novel hippocampal biology related SNP (rs7294919) and schizophrenia”, *PLoS One*, vol.22, No.8(11), 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0080696)
  10. Shinya Watanabe, Junichi Iga, Akira Nishi, Shusuke Numata, Makoto Kinoshita, Kumiko Kikuchi, Masahito Nakataki and Tetsuro Ohmori, “Microarray analysis of global gene expression in leukocytes following lithium treatment”, *Hum Psychopharmacol*, vol.29, No.2, pp.190-8, 2014 (DOI: 10.1002/hup.2381)
  11. Alexandra E Schreiner, Simone Durry, Tomomi Aida, Martin C Stock, Ulrich R  ther, Kohichi Tanaka, Christine R Rose and Karl W Kafitz, “Laminar and subcellular heterogeneity of GLAST and GLT-1 immunoreactivity in the developing postnatal mouse hippocampus”, *J Comp Neurol*, vol.522, pp.204-224, 2014 (DOI: 10.1002/cne.23450)
  12. Akira Nishi, Shusuke Numata, Atsushi Tajima, Makoto Kinoshita, Kumiko Kikuchi, Shinji Shimodera, Masahito Tomotake, Kazutaka Ohi, Ryota Hashimoto, Issei Imoto, Masatoshi Takeda and Tetsuro Ohmori, “Meta-analyses of Blood Homocysteine Levels for Gender and Genetic Association Studies of the MTHFR C677T Polymorphism in Schizophrenia”, *Schizophr Bull*, 2014 .(Epub ahead of print)