

(2年度(継続)班)

課題番号：21委-10

研究課題名：精神・神経疾患のエピゲノム解析に関する開発的研究

主任研究者：星野幹雄（国立精神・神経医療研究センター（NCNP），病態生化学）

分担研究者：貝淵弘三（名古屋大学）、中島欽一（奈良先端科学技術大学院大学）、堀家慎一（金沢大学）、岩本和也（東京大学）、伊藤雅之（NCNP，疾病研究第2部）、内野茂夫（NCNP，代謝研究部）、油谷浩幸（東京大学）、内匠透（広島大学）、岩田仲生（藤田保健衛生大学）

1 平成22年度の研究成果

精神・神経疾患においては、遺伝要因とともに環境要因の関与が知られている。しかし、染色体・遺伝子異常など扱う遺伝学だけでは理解できず、エピジェネティックな変化も含めて、複合的に理解しなくてはならない。本研究班では、精神・神経疾患のエピゲノム解析に役立つような新たな研究手法の開発に取り組むと共に、いくつかの疾患に関してはエピジェネティックな変化と病態との関連について、明らかにすることを旨とする。

平成22年度は、遺伝子発現をエピジェネティックに制御している複合体の全体像を描き出すため、自閉症関連分子のAuts2（星野）、自閉性疾患であるRett症候群の責任遺伝子MeCP2（中島）に相互作用する分子を同定する解析法の技術開発を行った。Rett症候群の責任遺伝子MeCP2の新規下流遺伝子としてIGFBP3を同定し、IGFBP3の遺伝子改変マウスを作製した（伊藤）。自閉症患者で最も頻回に認められるヒト15番染色体の重複体の影響を明らかにするために、ヒト15番染色体のトリソミー細胞株を人工的に作製した（堀家）。精神疾患関連遺伝子のエピジェネティックな遺伝子の発現・機能調節機構を解明するため精神遅滞・自閉性疾患の責任遺伝子SHANK3のメチル化状態を解析した（内野）。ヒト死後脳において双極性障害患者の遺伝子のメチル化状態を明らかにするため、健常者とメチル化程度に差異のある領域の同定を行った（岩本）。統合失調症発症脆弱性因子DISC1の遺伝子欠損マウス（貝淵）、自閉症モデルマウス（内匠）を作製し、それらの行動解析を行った。

さらに環境要因による遺伝子への寄与をエピジェネティックな観点から捕らえようとしている。統合失調症発症と関連性の高い候補遺伝子および染色体座をゲノムワイド関連解析により同定した（岩田）。網羅的メチル化解析法の比較・検証を行うことで、最先端の実験系を確立した（油谷）。

2 平成23年度の研究計画と期待される研究成果

各々の研究結果を鑑みて研究を遂行する。具体的には開発した技術の応用、作製した疾患モデルマウスの解析、精神・神経疾患死後脳におけるDNAメチル化状態の詳細な解析、精神・神経疾患関連遺伝子の作用機序の解明を試みる。また、班員同士でのお互いの専門分野を活かせるように、積極的に共同研究を進めていく。最終的に、エピジェネティックな変化と精神・神経疾患の病態との関連について明らかにする。

3 行政施策への貢献度

本研究班によって、疾患組織におけるゲノムのエピジェネティックな変化が解明されれば、診断・治療への応用と共に厚生労働行政に活かされると期待される。

4. 研究成果

原著論文の一部を抜粋

学会発表は多数のため記載せず

1 Kawauchi T, et al., *Neuron*, 67, 588-602, 2010

2 Kohyama J, et al., *J Cell Biol*, 189, 159-170, 2010

3 Ikeda M et al., *Biol Psychiatry*, 67, 283-286, 2010