

提出日：2019年 5月 9日

平成 30 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	核移行関連因子・インポーチン $\alpha 5$ の機能不全による精神・神経疾患発症メカニズムの解明		
研究代表者	氏名	山田雅己	
	所属機関名・部局名	福井大学医学部・分子生体情報学分野	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	疋田貴俊		
<p>近年、複数の精神・発達障害の発症に核移行因子が関与していることが相次いで報告されている。当該障害における核移行因子の関与は、記憶・学習、情動など高次脳機能に関わる個々の情報を核内に伝達する従来の核移行活性だけでは、その機能的役割を説明することはできない。核移行因子の神経細胞内における新たな機能的役割を明らかにすることは、当該疾患の発症に至る分子メカニズムを解明する為に重要である。</p> <p>本研究課題は、脳内での発現量をもっとも高く、統合失調症の発症との関連が示唆されている核輸送因子 KPNA1 (importin $\alpha 5$) に着目し、細胞内輸送および神経遊走活性を指標した神経細胞内における新たな機能的役割を明らかにすることを目的とする。</p> <p>KPNA1 欠損マウス由来の脳部位（前頭前皮質および側坐核）から抽出・精製した総 RNA を用いた DNA マイクロアレイにより、遺伝子発現変動を野生型マウス由来のものと網羅的に比較した。また、薬物ストレスとして NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬のひとつであるフェンシクリジン(以下、PCP と省略)を皮下投与し、その影響を調べた。</p> <p>まず、各群の散布図をもとに主成分分析を行ったところ、前頭前皮質および側坐核共に、KPNA1 欠損と野生型間で顕著な差異はみられなかった。但し、PCP 投与の有無による差異は、両マウス群の前頭前皮質および側坐核で共に顕著にみられた(第 1 主成分)。さらに興味深いことに、側坐核においては、PCP 投与群においてのみ、KPNA1 欠損と野生型間での差異が顕著にみられた(第 2 主成分)。次に、GO 解析およびパスウェイ解析の結果、KPNA1 欠損の側坐核において、微小管モータータンパク質を含むいくつかの微小管に関連する遺伝子群に顕著な発現低下がみられた。また、PCP による薬物ストレス負荷の影響を調べたところ、KPNA1 遺伝子欠損マウスにおいて、前述の微小管関連遺伝子でのさらなる発現低下がみられた。今後は、細胞内輸送および神経遊走活性を指標に、KPNA1 の神経細胞内における新たな機能的役割を明らかにすることで、精神・発達障害に共通する分子基盤を解明する。さらには、これらを標的とした創薬探索を行い、汎用性の高い診断法、根本的治療法の確立を目指す。</p>			

--