

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：山田雅己

所属機関名・部局名・職名：福井大学・学術研究院医学系部門・教授

(3) 研究課題名

核輸送因子 KPNA1 の新規機能を指標とした遺伝-環境相互作用(GxE)による統合失調症発症機序の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：疋田貴俊

(研究室名：高次脳機能学)

(5) 研究成果の概要 (公開)

【背景】 近年、ゲノムワイド関連解析により、統合失調症患者において *Kpna1* 遺伝子の新規変異が同定された。KPNA1 は核-細胞質間の能動的な物質輸送を担う代表的因子の一つで、中枢神経系での発現が高いことが知られている。この患者型 KPNA1 変異は、核内輸送に必須な領域外に位置しており、当該疾患の発症は従来の核-細胞質間の物質輸送だけでは説明できない。統合失調症は複雑な精神疾患であり、その病因には遺伝的要因と環境要因の相互作用(G x E)が関与すると考えられる。本研究では、*Kpna1* 遺伝子欠損(KO)マウスを用いて G x E 疾患モデルマウスを作製し、その有用性を検討した。また、統合失調症において KPNA1 がどのように関与しているかを検証した。

【方法】 *Kpna1* KO マウスを用いて、5 週齢から 7 日間、向精神薬・フェンシクリジン(PCP)を皮下投与することで、G x E 疾患モデルを作製し、10 週齢で行動解析を行なった。疾患モデルマウスの行動解析としては、Open field 試験(OFT)、高架式十字迷路試験(EPM)、Y 字迷路試験、抑制回避試験(IA)、プレパルス抑制試験(PPI)、強制水泳試験(FS)、メタンフェタミン誘発性の運動試験を行った。また、行動解析後のマウスから脳を摘出し冠状切片(1 cm³)を作成した後に、前頭皮質(PFc)と側坐核(NAc)の脳領域を採取した。PFc と NAc における DNA マイクロアレイ(Thermo Fisher Scientific)による遺伝子発現解析を行い、行動異常について分子レベルの解析を行なった。

【結果】 行動解析の結果、*Kpna1* KO マウスにおける G x E 相互作用が OFT における不安様行動の減少(新規誘発運動活性の増加)と Y 字迷路試験における運動量増加で見られた。また *Kpna1* KO によって、EPM における不安指標と驚愕刺激に対する感覚運動反応の PPI が減少し、メタンフェタミンに対する感受性が増加していた。PCP の前投与によって、IA における嫌悪記憶が減少し、音響刺激に対する感受性が増加していた。従って G x E モデルマウスは G、E それぞれ単独のモデルマウスよりも、行動異常が顕著であった。遺伝子発現解析の結果、PFc と NAc で遺伝子発現変動パターンが大きく異なった。G x E モデルマウスの NAc では特徴的な遺伝子発現パターンが見られ、特にドーパミン受容体、AMPA(α -3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid)受容体とその RNA 編集酵素 ADAR2(Adenosine deaminase, acting on RNA 2)、微小管関連タンパク質(細胞質ダイニン、ダイナクチン、ダブルコルチン X など)の発現量に有意な変化が見られた。

【考察】 本研究では、*Kpna1* KO マウスに PCP を投与することで、遺伝と環境の相互作用モデルを作製し、統合失調症様行動異常を再現することができた。特に、NAc におけるドーパミン受容体の発現増加は、統合失調症の症状との関連を支持する。また、AMPA 受容体の異常は、グルタミン酸シナプス伝達の異常を介して、統合失調症の病態に関与している可能性がある。微小管関連タンパク質の発現変化は、神経発達の異常との関連から疾患発症に関与している可能性が示唆された。