

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		精神疾患発症の分子メカニズムの解明		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	新潟大学脳研究所 基礎神経科学部門分子神経生物学分野	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	客員教授・那波宏之		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属			
	職名・氏名			
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上正晃		
概要 (100~150字程度)		我々は統合失調症モデルマウスを用い、EGF受容体とEphrin-Ephのクロストークがシナプス形成制御に関与することを突き止めた。これらの分子はIL-6アンプの調節因子としても同定されている。本研究ではこのクロストークがIL-6アンプやゲートウェイ反射を介して統合失調症の病態を修飾していることを探索する。		
研究目的 (300字程度)		我々はサイトカインや神経栄養因子の脳内作用を分子レベルから個体レベルまで包括的に分析し、統合失調症を代表とする精神疾患の分子メカニズムを研究している。EGFの新生仔マウスへの投与により作成する統合失調症のモデルマウスを用いてEGF受容体とEphrin-Ephのクロストークがシナプス形成に関与することを示してきた。一方でEGF受容体とEphrin-Ephは村上教授の発見したIL-6アンプの調節因子として同定されており、炎症との関連も示唆されている。これらのことから、EGF受容体とEphrin-Ephのクロストークが神経細胞への直接効果ばかりではなく、炎症誘導に作用して、IL-6アンプやゲートウェイ反射を介して統合失調症の病態を修飾する可能性があり、この可能性を研究することを目的とする。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		以下の研究内容を実施し、成果を得た。 1) 統合失調症モデルマウスへのIL-6アンプの関与の確認 EGF受容体とEphrin-EphのクロストークはIL-6アンプの調節因子として同定されているが、実際に統合失調症において炎症誘導しているかは不明である。EGF投与で作出した統合失調モデルラットは大脳基底核のドパミン神経終末を増やし、淡蒼球外節の活動を上昇させていた。特定の神経の活性化はIL-6アンプの活性化を促進する可能性があるのみならず、神経回路によりゲートウェイ反射が形成され、IL-6アンプを増幅している		

	<p>可能性がある。実際、polyIC 2本差 RNA の妊娠マウス投与により得られた統合失調症モデル動物でも IL-6 が介在責任分子であるということも明らかになっている。今後 IL-6 アンプが増強している F759 マウスに EGF や poly IC を投与して統合失調症モデルを作成し、IL-6 アンプを介した病態分子メカニズムを解明する計画である。</p> <p>2) EGF 受容体シグナルの IL-6 アンプの関与の確認</p> <p>EGF はグリアや神経細胞上の受容体 ErbB1 および ErbB4 に結合することで細胞増殖や分化、生存に寄与する。神経細胞の活性化は IL-6 アンプにつながる可能性があるほか、EGF 自体も炎症性サイトカインとして知られており、微小炎症を誘導することで IL-6 アンプを増幅している可能性がある。実際、サイトカインストームを誘導する COVID-19 感染時にも EGF は 1000 倍以上誘導されることが報告されているので、EGF 受容体シグナルを阻害する薬剤である Gefitinib を統合失調性モデルマウスに投与し、炎症病態の変化を観察することで、EGF シグナルの炎症病態への関与を探索できると考えている。</p> <p>2021 年 2 月 12 日に Web 会議を行い、共同研究についてディスカッションを行った。本共同研究は統合失調症についての病態理解が深まり、新たな治療法の開発につながると期待される。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>【論文発表】</p> <p>【新聞報道】</p>