

“経験メッセンジャー”タンパク質による回路形成の分析

【キーワード】

発達障害

精神疾患

ホメオ蛋白質

阻害ペプチド

回路形成

■概要

【目的】 こどもの脳には回路を集中的に形成する「臨界期」がある。臨界期を活性化するタンパク質を発見することにより、回路が断線したり誤配線した場合にも、柔軟な回路形成を促し、機能を再建させることを目指す。

【成果】 Otx2タンパク質が臨界期を制御することを発見した。Otx2タンパク質は、目などの末梢から脳内に運ばれ、抑制性神経細胞(PV細胞)の発達を促し、臨界期の開始と終了をコントロールする。PV細胞は、臨界期の他にも発達障害や統合失調症の一因となることが報告され、脳機能の健全性に必須の細胞である。

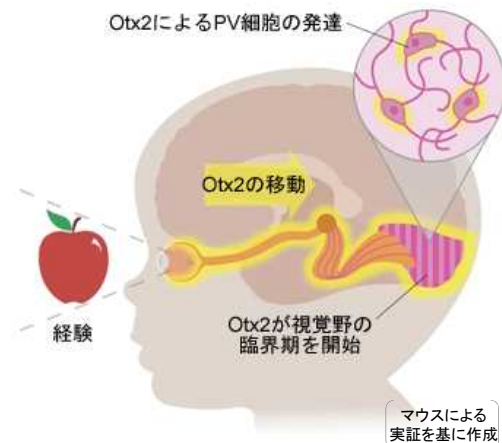
■詳細/トピック

- 臨界期は、経験を吸収して回路を形成する脳の発達期であり、臨界期の偏った経験は、例えば、片目に眼帯をすると視力が衰える(弱視)など、思わぬ疾患を引き起こす。
- 臨界期に形成された回路を大人になってから作り変えるのは、非常に困難である。
- Otx2は転写因子であるにも関わらず、個々の経験に依存して末梢から中枢に移動する「経験メッセンジャー」として働く。
- マウスの脳においてOtx2タンパク質の量を増減させると、臨界期の活性を人為的に操作できる。
- 目や脳内に、阻害抗体や阻害ペプチド(RK-peptide, 特許*)を投与すると、脳内のOtx2タンパク質が減少し(上図)、成体マウスの脳に臨界期を再活性化することができる(弱視も治療できる)。
- Otx2は自閉症リスク因子である細胞骨格因子や、統合失調症で減少するコンドロイチン、抑制機能に関わる遺伝子の発現を促進する(中図)。
- ヒトのOtx2変異では言語障害・睡眠障害・摂食障害を含む、発達障害が報告されている。
- Otx2の標的遺伝子には、精神疾患に関わる遺伝子群が有意に含まれる(下図、標的遺伝子データベースあり)。

* POLYPEPTIDES FOR SPECIFIC TARGETING TO OTX2 TARGET CELLS (WO2010081975_A1)

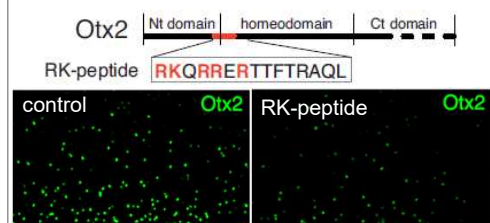
■応用を期待する分野

目や鼻への投与で脳内に作用させる発達障害・精神疾患の治療薬

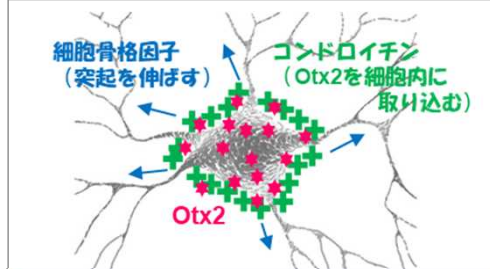


マウスによる
実証を基に作成

RK-peptideはOtx2の取り込みを阻害(大脳)



Otx2による遺伝子制御の例(PV細胞の発達)



Disease Ontology of Otx2-bound genes

DO Term	Number of genes	p-value
Alzheimer's disease アルツハイマー症	73	3.36E-22
Schizophrenia 統合失調症	54	5.34E-12
Bipolar disorder 双極性障害	34	6.38E-12
Epilepsy てんかん	24	3.41E-09