

---

# 分子脳科学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

統合失調症や双極性障害、大うつ病などの精神疾患は高い自殺率や経済・社会的損失を伴う重篤な疾患で、病因や病態が不明のため根治薬や客観的な診断法は確立していません。当講座では、精神疾患患者死後脳試料を用いたエピジェネティクス研究、また体細胞変異研究など、神経細胞ゲノムの修飾や多型性といったゲノムの動的側面に着目した研究を行い、精神神経疾患の病因・病態を明らかにしていきます。また、性別違和のゲノム背景や神経基盤を探索をしています。

これまでの大きな成果として、統合失調症患者神経細胞において、トランスポゾン LINE-1 のゲノムコピー数の上昇が認められること、上昇の背景として遺伝要因と共に環境要因である妊娠期のウイルス感染の可能性があることを明らかにしました。そこで、患者死後脳における新規トランスポゾン挿入パターンを単一神経細胞レベルで明らかにしていくとともに、妊娠期母体環境がいかに子の脳神経系ゲノムの動的側面に作用し精神機能に影響を与えるのか、その詳細な分子メカニズムを明らかにしていきます。また、コホート研究などで得られた大規模な血液・唾液検体を用い、精神疾患の生物学的診断のためのバイオマーカーの確立を目指します。現在までにセロトニントランスポーターや BDNF 遺伝子など主要な候補遺伝子の DNA メチル化状態や、エピゲノム関連代謝産物の異常を同定しています。既に同定済みのバイオマーカー候補について実用化に向けての研究開発を進めていくと共に、脳神経系ゲノムの解析から得られた知見を反映させた解析を進めていきます。

## 主な研究テーマ

- I. 脳神経系ゲノム・エピゲノム解析 による精神神経疾患の病因・病態研究
- II. 脳神経系ゲノム・エピゲノム解析の新規解析技術の開発
- III. 脳神経系における転移因子の機能解析
- IV. 末梢試料解析による精神神経疾患のバイオマーカー開発
- V. 性別違和のゲノム背景解析・ニューロバイオロジー

教授	岩本 和也	iwamotok@kumamoto-u.ac.jp
准教授	文東 美紀	bundo@kumamoto-u.ac.jp
助教	仲地 ゆたか	nakachiy@kumamoto-u.ac.jp
大学院博士課程 (柴三郎)	藤井 綾香	
大学院博士課程	Billah Mohammad Mustakim	
大学院博士課程 (柴三郎)	松原 ひかり	
大学院博士課程	郭 轟 (Guo Chu)	
大学院博士課程 (柴三郎)	柳田 悠太郎	
大学院修士課程	赤嶺 圭哉	
大学院修士課程	張 宛一 (Zhang Wanyi)	
大学院修士課程	水野 和成	
技術補佐員	今村 悠子	
技術補佐員	清田 恵美	
事務補佐員	松本 幸子	

【連絡先】 電話：096-373-5054

【ホームページ】 <https://www.molbrain.com/>

## 英文論文(2023年度) (†equal contribution, \*correspondence)

1. Du J†, Nakachi Y†, Murata Y, Kiyota E, Kato T, Bundo M\*, Iwamoto K\*. Exploration of cell-type-specific somatic mutations in schizophrenia and the impact of maternal immune activation on the somatic mutation profile in the brain. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press
2. Baba Y, Yasuda N, Bundo M, Nakachi Y, Ueda J, Ishimoto T, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Yoshida N, Oshiumi H, Iwamoto K, Baba H\*. LINE-1 hypomethylation, increased retrotransposition and tumor-specific insertion in upper gastrointestinal cancer. *Cancer Science*, 00:1-10,2023
3. Sugawara H†, Date A†, Fuke S, Nakachi Y, Kato T, Narita M, Bundo M\*, Iwamoto K\*. Quantification of cytosine modifications in the aged mouse brain *Neuropsychopharmacology Reports*, 00:1-6, 2023
4. Fujii S†, Murata Y†, Imamura Y, Nakachi Y, Bundo M, Kubota-Sakashita M, Kato T, Iwamoto K\*. Sex-dependent behavioral alterations in a poly(I:C)-induced maternal immune activation mouse model without segment filamentous bacteria. *Neuroscience Letters*, 814:137467, 2023
5. Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Inoue A, Miyano K, Masuda T, Boku S, Iwamoto K, Ohtsuki S, Uezono Y, Aoki J, Takebayashi M. G protein-biased LPAR1 agonism of prototypic antidepressants: Implication in the identification of novel therapeutic target for depression *Neuropsychopharmacology*, 2023
6. Hu X, Yasuda T, Yasuda-Yosihara N, Yonemura A, Umemoto T, Nakachi Y, Yamashita K, Semba T, Arima K, Uchihara T, Nishimura K, Bu L, Fu L, Wei F, Zhang J, Tong Y, Wang H, Iwamoto K, Fukuda T, Nakagawa H, Taniguchi K, Miyamoto Y, Baba H, Ishimoto T. Downregulation of 15-PGDH enhances MASH-HCC development via fatty acid-induced T-cell exhaustion. *JHEP Reports*, 5,100892, 2023
7. Watanabe R, Nakachi Y, Matsubara H, Ueda J, Ishii T, Ukai W, Hashimoto E, Kasai K, Simizu S, Kato T, Bundo M\*, Iwamoto K\*. Identification of epigenetically active L1 promoters in the human brain and their relationship with psychiatric disorders. *Neuroscience Research*, 195: 37-51, 2023
8. Yu Z\*, Ueno K, Funayama R, Sakai M, Nariai N, Kojima K, Kikuchi Y, Li Z, Ono C, Kanatani J, Ono J, Iwamoto K, Hashimoto K, Kinoshita K, Nakayama K, Nagasaki M, Tomita H. Sex-Specific Differences in the Transcriptome of the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Molecular Neurobiology* 60(2):1083-1098, 2023
9. Inoue H, Hirasaki M, Kogashiwa Y, Nakachi Y, Kuba K, Ebihara Y, Nakahira M, Yasuda M, Okuda A, Sugawara M. Identification of novel oncogenes in oral cancer among elderly nonsmokers. *Clinical and Experimental Dental Research* 9(4): 711-720, 2023
10. Bundo M\*, Iwamoto K. A method for detection of somatic LINE-1 insertions at the single-cell level from postmortem human brain. In: Hatada I and Horii T (eds) *Epigenomics Methods in Molecular Biology*, 2577:147-159, 2023. Humana Press, New York, NY.

## 最近の主要論文

11. Bundo M†, Ueda J†, Nakachi Y, Kasai K, Kato T\*, Iwamoto K\*. Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 26:3407-3418, 2021
12. Ikegame T†, Bundo M†, Okada N, Murata Y, Koike S, Sugawara H, Saito T, Ikeda M, Owada K, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Natsubori T, Iwashiro N, Asai T, Yoshikawa A, Nishimura F, Kawamura Y, Ishigooka J, Kakiuchi C, Sasaki T, Abe O, Hashimoto R, Iwata N, Yamasue H, Kato T, Kasai K, Iwamoto K\*. Promoter activity-based case-control association study on SLC6A4 highlighting hypermethylation and altered amygdala volume in male patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 46:1577-1586, 2020
13. Nishioka M, Bundo M, Iwamoto K\*, Kato T\*. Somatic mutations in the human brain: implications for psychiatric research. *Molecular Psychiatry*, 24:839-856, 2019.