
研究发现精神分裂症致病机制，为药物提供新靶点

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20373.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现精神分裂症致病机制，为药物提供新靶点。

近日，国际精神疾病领域权威期刊《分子精神医学》（Molecular Psychiatry）刊发了陆军军医大学牛建钦/肖岚教授团队的一项关于精神分裂症致病机制的研究成果。该成果揭示了少突胶质前体细胞（OPC）中缺少外显子3的剪切体（DISC1-3）表达在精神分裂症中的致病机制，并提出Wif1为潜在的药物靶点。

精神分裂症（Schizophrenia）是一种复杂的神经精神疾病，症状包括幻觉，妄想与难以清晰思考等。在全球，300人中就有1人为精神分裂症患者。其中，DISC1是较为明确的精神分裂症风险基因之一。

研究发现，DISC1的部分致病单核苷酸突变将导致DISC1的可变剪切增加，其中DISC1-3在精神分裂症病人中显著升高，但其致病机制仍不清楚。功能上，DISC1除了可调控神经元功能，也在胶质细胞中发挥重要作用，如DISC1可调控少突胶质前体细胞的分化。RNA测序数据显示，DISC1在人与小鼠的少突胶质前体细胞中高度表达。

长期以来，OPC仅被认为是作为少突胶质细胞的前体，进行髓鞘再生。不过，上述课题组近期研究发现，在神经精神疾病中，OPC存在独立于髓鞘之外的新作用。然而，OPC中DISC1可变剪切的作用以及在精神分裂症中是否参与了疾病的发生发展，仍需进一步研究。

鉴于此，研究利用精神分裂症病人组织样本，发现精神分裂症病人的不同脑区中OPC都呈现出异常的复杂形态，并且这种OPC的异常形态在OPC中增强DISC1-3表达的小鼠中得以复现。

随后，研究进一步证实，这种DISC1-3增强表达的异常OPC，而非少突胶质细胞或髓鞘化异常，驱动了精神分裂症发生。OPC中DISC1-3的表达促使了细胞内Wnt/ β -catenin通路的过度激活，导致下游Wif1的表达增强。Wif1作为Wnt配体的拮抗蛋白，抑制神经元的非经典Wnt通路，导致了兴奋性突触形成减少，神经元兴奋性突出后电位幅度降低。在OPC特异表达DISC1-3的模型小鼠中敲低或敲除OPC中Wif1的表达，可挽回小鼠的突触生长抑制以及小鼠的精神分裂症症状。

我们首先关注了精神分裂症病人中OPC的组织学变化。在病人的海马、皮层、以及杏仁核样本中通过OPC标记物NG2染色可发现，精神分裂症病人中OPC的数量没有发生变化，然而OPC的展现出更为复杂的形态。牛建钦说。

为模拟病人脑中的病理改变，研究人员构建了NG2-CreERT:DISC1-exon3-flox/+小鼠（以下简称D

ISC1-3小鼠)，可在OPC中特异增强DISC1-3的表达。在出生第25天（P25）的免疫组化检测显示，DISC1-3小鼠展现出与病人同样的OPC形态复杂化，同时也伴随髓鞘形成减少。有趣的是，DISC1-3小鼠同样展现出精神分裂症症状，以及病人中类似的兴奋性突触减少。

为阐明DISC1-3 OPC如何影响神经元突触形成，研究人员又对急性分离的OPC进行RNA测序。结果显示，DISC1-3 OPC中Wnt/ β -catenin信号通路过度激活，从而进一步解析了DISC1-3通过GSK3 活性调控Wnt/ β -catenin的分子机制。有趣的是，精神分裂症病人样本中也可观察到，OPC特异的Wnt下游基因RNF43表达显著升高，印证了精神分裂症中OPC的Wnt通路异常激活。

研究人员进一步分析RNA测序数据发现，DISC1-3 OPC中一系列分泌蛋白的表达升高，尤其Wnt/ β -catenin信号通路下游的Wif1，并通过免疫荧光等一系列实验验证。同样的，精神分裂症病人样本中Wif1免疫染色的信号也显著提高。Wif1可通过与Wnt配体结合，阻止它们与受体的相互作用，从而抑制细胞的Wnt下游通路激活。

随后，研究人员分离了DISC1-3小鼠中海马神经元，发现其中非经典Wnt信号通路受到了抑制。体外实验发现，Wif1处理的确可以抑制神经元的非经典Wnt通路，伴随突触形成减少。进一步特异敲低或敲除了DISC1-3小鼠OPC中WIF1，研究人员发现可挽救DISC1-3小鼠中海马的兴奋性突触形成以及精神分裂症相关行为缺陷。

牛建钦表示，该研究发现了DISC1-3可变剪切体在OPC中的增强表达模拟了病人中的异常OPC形态，并足以导致突触形成缺陷与精神分裂症症状。DISC1-3导致OPC中Wnt/ β -catenin的过度激活与下游Wif1过表达，从而通过抑制神经元中非经典Wnt通路，抑制突触形成，为精神分裂症的治疗提供了新的理论基础与新靶点。

陆军军医大学的博士生庾光丹、中山大学附属第七医院助理研究员苏一洵为论文共同第一作者，曼切斯特大学教授Alexei Verkhatsky、陆军军医大学教授肖岚与牛建钦（Lead Contact）为共同通讯作者。（来源：中国科学报张思玮 吕静）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01777-3>

作者：牛建钦等 来源：《分子精神医学》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发