

統合失調症発症脆弱性因子の新たな候補を同定-統合失調症発症の予測・診断に道筋-

名古屋大学大学院 医学系研究科の貝淵弘三教授と尾崎紀夫教授らは、藤田保健衛生大学医学部の岩田仲生教授と宮川剛教授らとの共同研究により、*14-3-3epsilon* 遺伝子を新たな統合失調症発症脆弱性因子^{注1)}の候補として同定いたしました。

統合失調症は世界人口の約1%が発症する重篤な精神疾患です。統合失調症の発症機序は未だ不明ですが、これまでの研究により遺伝的要因が大きく関与していることが明らかにされています。貝淵教授らは、既知の統合失調症発症脆弱性因子である *DISC1* (*Disrupted in schizophrenia 1*)に着目し、*DISC1* 蛋白質が関与するシグナル伝達経路が統合失調症の発症メカニズムと深く関与していると考え本研究を遂行しました。まず *DISC1* 蛋白質が関与するシグナル伝達経路を明らかにするために、*DISC1* 蛋白質と結合する蛋白質を生化学的手法により網羅的に同定しました。次に、これら *DISC1* 結合蛋白質のうち統合失調症と関連する物を、日本人統合失調症患者の遺伝子情報より探索しました。その結果、*14-3-3epsilon* 遺伝子のプロモーター領域に存在する一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) ^{注2)}と統合失調症との関連を見出しました。この SNP を持つ群は *14-3-3epsilon* 蛋白質の合成量が低下しており、統合失調症を発症する確率が高い事を明らかにしました。また、*14-3-3epsilon* 蛋白質が減少しているヘテロノックアウトマウスが、統合失調症の中間表現型^{注3)}である作業記憶に弱い障害を示すことを見出しました。

本研究成果は統合失調症発症メカニズムの全貌に迫ると共に、遺伝子診断による統合失調症発症リスクの予測法の確立に道筋を示す物であります。

本研究成果は、2008年10月3日(米国東部時間)発行の英国科学雑誌「*Human Molecular Genetics*」に掲載されました。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)

研究領域：「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」

研究総括：樋口輝彦 (国立精神・神経センター 総長)

研究課題名：神経発達関連因子を標的とした統合失調症の分子病態解明

研究期間：平成19～23年度

JSTはこのプロジェクトで、少子化・高齢化・ストレス社会を迎えたわが国において社会的要請の強い認知・情動などをはじめとする高次脳機能の障害による精神・神経疾患に対して、脳科学の基礎的な知見を活用し予防・診断・治療法等における新技術の創出を目指しています。

<研究の背景と経緯>

統合失調症は高い遺伝性を持つ重篤な精神疾患です。統合失調症の発症機序は未だ不明ですが、シナプス接続の異常を含む神経発達および神経変性疾患であると広く受け入れられています。家族集積性統合失調症原因遺伝子である *Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1)* 遺伝子は統合失調症発症脆弱性因子の有力な候補であると考えられています。貝淵教授らはこれまでに DISC1 蛋白質に相互作用する分子を生化学的手法により同定し、DISC1 蛋白質が微小管モーター分子である Kinesin-1 とその積荷分子である NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon 複合体または Grb2 との結合を仲介する積荷受容体として機能することで、神経細胞の軸索伸長を制御していることを報告しました(図1)。本研究では、DISC1 蛋白質が関与するシグナル伝達経路が統合失調症の発症に深く関与しているのではないかという考えに基づき、DISC1 と相互作用する分子群について日本人統合失調症患者のゲノム情報を用いた関連解析を行いました。

<研究の内容>

1. DISC1 相互作用分子と日本人統合失調症との遺伝学的関連解析

DISC1 相互作用分子をコードする遺伝子上に存在する SNP をマーカーとして、統合失調症患者および健常者のゲノム情報を用いた関連解析を行いました。その結果、*14-3-3epsilon* 遺伝子上の SNP において有意差が得られました。

2. SNP の機能解析

本 SNP は *14-3-3epsilon* 遺伝子の開始コドン上流の 5'領域に存在していたため、遺伝子産物の発現量に影響を与える可能性が考えられました。SNP を含む領域をクローニングし、ルシフェラーゼアッセイにより転写活性に対する影響を検討した結果、本 SNP の G タイプアレルを含む場合に比較的低い転写活性を示

す事を見出しました。また、健常者の末梢血よりリンパ球を調整し *14-3-3epsilon* 遺伝子産物の量を測定した結果、本 SNP の G タイプアレルを持つ群は C タイプアレルを持つ群と比較して、mRNA 及び蛋白質の両方において発現量の低下が確認されました。

3. ノックアウトマウスを用いた行動解析

14-3-3epsilon 遺伝子産物の単独での減少が個体に与える影響を調べるために、*14-3-3epsilon* 遺伝子のヘテロノックアウトマウスを用いた行動解析実験を行いました。その結果、*14-3-3epsilon* 遺伝子産物の減少したマウスは統合失調症の中間表現型として注目されている作業記憶^{注 4)}に弱い障害を持つ事が明らかになりました。

<今後の展開>

統合失調症はシナプス接続の異常を含む神経発達および神経変性疾患として広く受け入れられていますが、発症に関わる分子メカニズムが不明なため具体的な診断・治療のターゲットは定まっていません。

本研究成果によって、*14-3-3epsilon* 遺伝子は新規な統合失調症発症脆弱性因子候補であり、その遺伝子産物である *14-3-3epsilon* 蛋白質の発現量を低下させる SNP は統合失調症の発症率を上昇させる事が明らかになりました(図 2)。

統合失調症は経時的に症状が悪化するため、早期の診断および治療が重要です。本研究は、統合失調症脆弱性因子の遺伝子配列を調査する事で、統合失調症の発症リスクを予測することが可能である事を示しています。今後はさらなる発症脆弱性因子の同定を進める事で、統合失調症発症機序の解明と、その知見に基づいた発症予測・診断方法の確立を目指します。

<参考図>

図1 DISC1による軸索伸長機構：DISC1はKinesin-1とNUDEL/LIS1/14-3-3epsilon複合体を繋ぐ積み荷受容体として働く

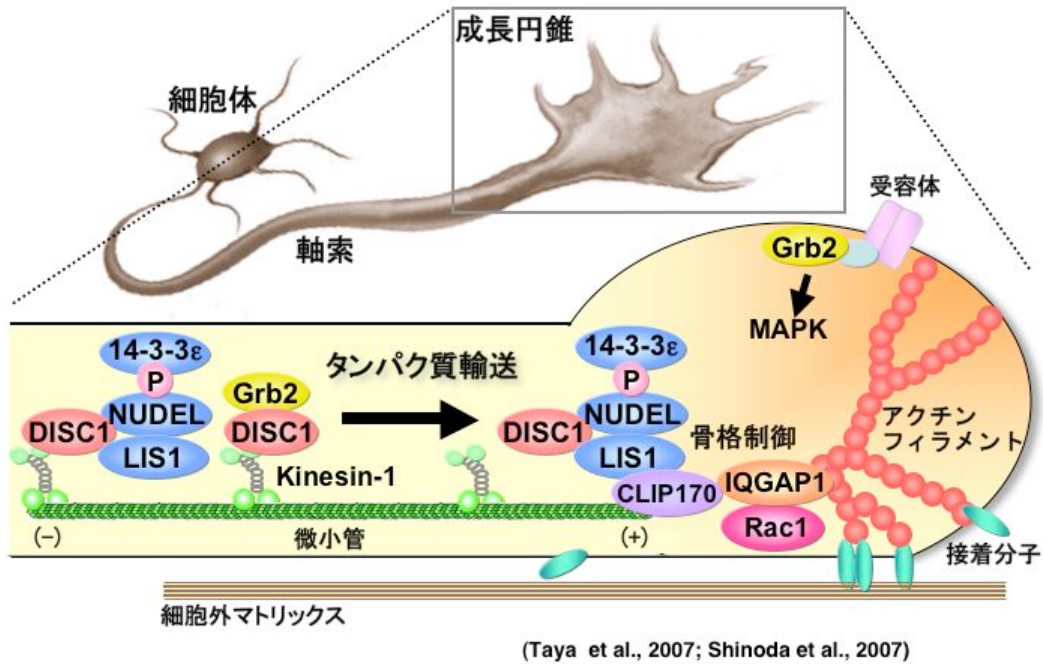


図2 14-3-3epsilon遺伝子の一塩基多型 (SNP) のグアニンタイプは、14-3-3epsilon蛋白質の発現量低下をもたらし、統合失調症の発症リスクを高める

14-3-3epsilon 遺伝子一塩基多型	14-3-3epsilon 蛋白質発現量	統合失調症 発症リスク
グアニンタイプ	低	高
シトシンタイプ	高	低

<用語解説>

注1) 発症脆弱性因子

変異が生じることで疾患を発症する確率を上昇させる因子。

注2) 一塩基多型 (SNP)

ゲノム塩基配列中に見られる一塩基が変異した多様性のうち、その変異が集団内で1%以上の頻度で見られる物。

注3) 中間表現型

疾患と関連した遺伝性のマーカーであり、疾患の状態非依存的、つまり発症していない状態でも現れる表現型。

注4) 作業記憶

情報を一時的に保ちながら操作するための構造や過程に関する理論的な枠組み。近年統合失調症患者において作業記憶障害を持つ群が有為に多い事が報告され、統合失調症の中間表現型^{注3)}の一つとして注目されている。

<掲載論文名>

“Identification of *YWHAE*, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia”

(統合失調症発症脆弱性因子の新たな候補としての *YWHAE/14-3-3epsilon* の同定)