

統合失調症患者におけるシナプス機構制御分子の遺伝子解析

小藤 剛 史

杏林大学医学部RI部門

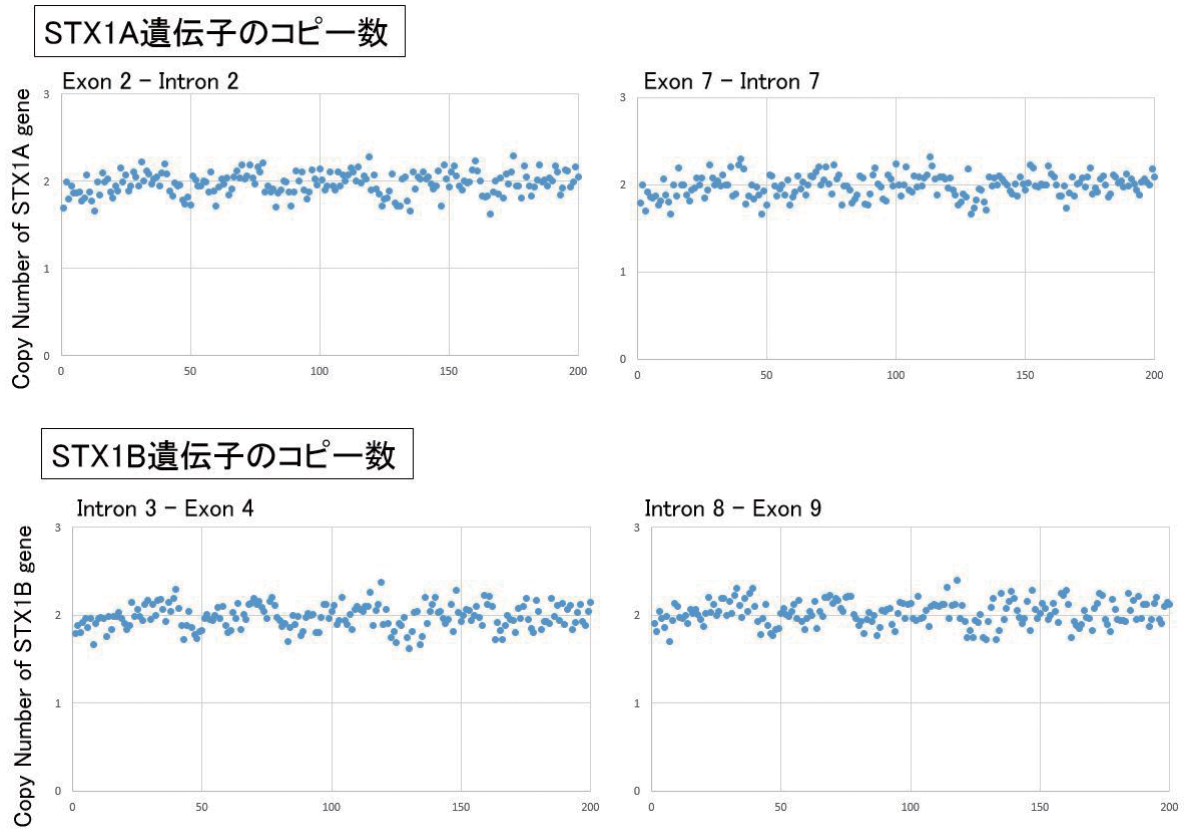
統合失調症は、幻覚や幻聴、妄想、まとまりのない会話や行動、意欲の低下や感情の平坦化といった陰性症状など様々な精神症状が現れる疾患である。統合失調症の発症には遺伝的要因が約3分の2、環境要因が約3分の1で関与すると考えられているが、根本的な原因は解明されておらず、また、単一の疾患ではなく症候群である可能性がある。

Syntaxin1 (STX1) はシナプス機能制御分子の一つで、シナプスにおける神経伝達物質の放出過程を制御すると考えられている。STX1には異なる遺伝子から産生される類似したアイソフォームであるSyntaxin1A (STX1A) とSyntaxin1B (STX1B) が存在する。両者は同一の神経細胞に共発現し、アミノ酸配列も類似していることから、ほぼ同一機能を有する重複遺伝子の産物と考えられてきた。in vivoにおけるSTX1AおよびSTX1Bの機能解析のために、それぞれの遺伝子欠損マウスを作製した。驚いたことに、STX1A遺伝子欠損マウスとSTX1B遺伝子欠損マウスは表現型が大きく異なっていた。STX1A遺伝子欠損マウス (heterozygote と null mutant) は脳の外観に大きな異常はないものの、モノアミンやオキシトシンといった神経修飾物質の分泌に異常を呈していた¹⁻⁴⁾。また、知覚過敏や自閉性障害様の行動特性も示した²⁾。一方、STX1B遺伝子欠損マウスは、STX1B null mutantにおいて生後14日以内に死に至った。また、海馬や小脳の発達障害や神経細胞の脱落、大脳皮質の層構造の乱れが認められた⁵⁾。さらに、生存可能なSTX1B heterozygote mutantにおいて、STX1A遺伝子欠損マウスでは見られないグルタミン酸やGABA性シナプスの障害が認められた⁶⁾。その結果、二次的な作用により体内でのモノアミン分泌が変動し、STX1B heterozygote mutantでは、STX1A遺伝子欠損マウスとは異なる統合失調症様の行動異常が観察された (Fujiwara et al, 日本神経科学大会 2013)。以上の結果は、STX1AとSTX1Bはシナプス機能において機能的に分化

しており、STX1A遺伝子欠損が自閉性障害様の行動異常を動物に惹起するのに対して、STX1B遺伝子欠損は統合失調症にみられる行動異常に繋がることを示唆したものである。そこで、ヒトの自閉性障害患者におけるSTX1A遺伝子およびSTX1B遺伝子の解析を行ったところ、自閉性障害患者の一部でSTX1A heterozygote mutantに相当するSTX1A遺伝子のハプロイド (遺伝子数が半減) が存在することが明らかになった⁷⁾。さらに、コントロール群と比較して、自閉性障害患者ではSTX1A mRNA発現量に大きな変動があった (Kofuji et al, 日本小児神経科学会 2014; Kofuji et al, 日本神経科学大会 2015)。一方、前述のSTX1B遺伝子欠損による統合失調症の誘発の可能性に加えて、最近STX1Bが存在する16p11.2染色体領域のコピー数多型が統合失調症や自閉性障害等の精神疾患と関連すると報告されている。

本研究はヒトの統合失調症患者におけるSTX1A遺伝子およびSTX1B遺伝子を解析して、遺伝子のコピー数の増減や変異、一塩基多型 (SNPs) や遺伝子発現制御に関わるメチル化が、その発症に関与する可能性を探ることを目的として行った。これらの遺伝子の関与が明らかとなれば、早期発見、診断補助、症状評価、予後指標、予防や治療にも発展させることが期待できる。

統合失調症患者および健常者 (コントロール対象者) の抹消血から調整したゲノムDNAでSTX1A遺伝子およびSTX1B遺伝子の解析を行った。このゲノムDNAは臨床承認済みのナショナルセンター・バイオバンク (国立精神神経センター) に登録されたもので各100例を用いた。両遺伝子の各2ヶ所にプローブ・プライマーペアを設定し、遺伝子のコピー数を検討した。STX1A遺伝子とSTX1B遺伝子のいずれでもコピー数の異常は認められなかった (Fig.1)。各遺伝子の塩基配列解析およびメチル化解析を継続している。また、患者症状や臨床症状との関連について



でも検討する予定である。さらに、検体数を増やすことも視野に入れて解析を行っている。

参考文献

- 1) Fujiwara et al, J Neurosci 2006; 26:5767-76
- 2) Fujiwara et al, Eur J Neurosci 2010; 32:99-107
- 3) Mishima et al, J Neurosci 2012; 32:381-9
- 4) Fujiwara et al, J Neurochem 2016; 138:117-23
- 5) Kofuji et al, J Neurochem 2014; 130:514-25
- 6) Mishima et al, PLoS One 2014; 9:e90004
- 7) Kofuji et al, Neurosci lett 2017; 644:5-9