

統合失調症の分子機序：DISC1 遺伝子転座部位に結合する蛋白の解析を通じて

●遠山正彌1)◆松崎伸介1)◆服部剛1)片山泰一2)三好耕3)馬場孝輔4)清水尚子1)

1) 大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学講座 2) 浜松医科大学解剖学第一講座3) 岡山大学大学院医歯学総合研究科神経情報学講座
4) 神戸大学大学院医学系研究科 脳科学講座 神経発生学分野

〈研究の目的と進め方〉

発展し続ける情報化社会においての大きな亀裂は「心のひずみ」である。とくに統合失調症(精神分裂病)の患者は人口の1%をはるかに越え、その病因解明とそれに基づく治療法の確立は今世紀の重大な社会的責務であるがその両者とも遅々として進展を見せていないのが現状である。その最大の原因は統合失調症は多因子遺伝によると想定され遺伝子異常による分子レベルでの機能解析が困難であったことに帰因する。統合失調症(精神分裂病)は複雑な臨床症状を呈す疾患で、家族集積性が見られても、ほとんどの場合、多因子遺伝によると考えられ、これまで特定の原因遺伝子が知られていなかった。ところが2000年暮、アイルランドの1家系ではあるが、ほぼ1遺伝子の転座に起因する統合失調症を発症する家系が見つかり、この転座する遺伝子は Disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1)と名付けられた。そこで我々はDISC1遺伝子の転座がどのような細胞内の変化をもたらすかを明らかにすることによって統合失調症発症メカニズムを解明しようと考え、DISC1に結合するその機能を制御する因子の同定を転座部位をbaitとしてイースト2ハイブリッド法にて検索した結果、3種の結合蛋白質、Fasciculation and Elongation protein Zeta-1 (Fez1)、Disc1 Binding Zinc finger protein (DBZ)と名付けた新規因子およびKendrinを同定した。本研究ではこれらの因子の機能的意義を解明し統合失調症発症の分子機序の解明を目指す。

〈研究開始時の研究計画〉

本研究の開始時期には我々はすでにFez1の解析は終了していた。その内容を簡単に記すと以下のごとくとなる。Fez1はアクチン、DISC1と結合複合体を作り神経突起の成長円錐に存在することを示した。さらにDISC1-Fez1結合はさらに神経成長因子(NGF)により結合増強する。しかもDISC1-FEZ1結合は神経突起の伸展に関与することなどがin vitroの実験により明らかとなった。さらにin vivoでもFez1蛋白質はDISC1蛋白質の脳内分布がよく類似すること、マウス脳では周産期前後より発現し、直ちにピークに達しその後成長ともに減少する。すなわちFez1はDISC1と結合し周産期における神経ネットワークの形成に関与する因子であることが明らかとなった(Miyoshi, et al. Mol.Psy.2003;8,685-694; Honda, et al. Mol. Brain Res., 2004;122,89-92)。すなわち統合失調症ではDISC1-Fez1結合が阻害されることにより神経回路が未成熟のままに留まることにより発症する可能性があることが示された。そこで本研究ではDISC1に結合する他の2種の蛋白質、DBZとkendrinの機能解析と統合失調症への関与について検討した。

〈研究期間の成果〉

Fez1:SNP解析で統合失調症の危険因子であることを確立した(Yamada, et al. Biol Psychiatry, 2004,1;56(9):683-90)。

Kendrin: kendrinは中心体に存在し微小管の細胞内分

布に関与する。DISC1はkendrinと結合することにより中心体にも局在する。この結合を阻害すると細胞内の微小管構造の異常が生ずる。以上のことよりDISC1-Kendrin結合は中心体からの微小管配布を制御し神経細胞の成熟に関与していることが示された。以上の事実は統合失調症ではDISC1-Kendrin結合が阻害され、微小管ネットワーク形成の障害により発症する可能性が示された。(Miyoshi, et al. BBRC,2004;317,1195-1199)

DBZ:DBZ-DISC1結合はPACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide)によりPAC1受容体を介して増強すると、この結合は神経突起の突起伸展を阻害することを明らかとした。さらにin vivoマウス脳ではDBZの発現はDBZの発現も胎生期よりみられる。これらの、事実はDBZ-DISC1結合は神経回路形成は終了した神経ネットワークの過剰構成が起きないように制御して成熟脳へと成長させている可能性を示す。すなわち統合失調症ではDISC1-DBZ結合が阻害され神経系が未熟に留まっている可能性が示された。(Hattori et al. Mol. Psy. In press.)

以上の結果は統合失調症の発症機序として神経成熟の未熟がその基盤の一つであることが確立された。

〈国内外での成果の位置づけ〉

DISC1を中心とした統合失調症の発症メカニズム解析は米国ジョンスホプキンス大(JHU)やメルク社でもほぼ同時期に行われており、JHUのグループではDISC1結合蛋白質としてNUDELというこれも細胞骨格に関与する分子を同定している。この事実は研究の方向性が同一ベクトルであることを強く示唆するが、NUDELの結合部位はDISC1の転座ポイントではない。一方我々の同定したFez1,DBZは転座部位を含む領域に結合する。さらにこの両者と統合失調症との深いリンクも確立している。従って、今後、統合失調症の治療のターゲットを考えた場合、我々の見つけたFEZ1、DBZがキー分子となることは間違いない。以上のことから、我々はこれまで全く手がかりのなかった統合失調症の発症原因に関する分子レベルでの解析に道を開いた。またkendrinは転座部位から離れた部位に結合するため統合失調症以外の疾患との関連が想定されている(未発表)。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

我々の想定通り初期の目的はほぼ達成でいたと考えている。それぞれの因子の遺伝子操作動物の作成が時間の関係もあり作成途中であることが残念である。

〈今後の課題〉

統合失調症は単独の遺伝子のみにより惹起されるのではないことは明らかである。今後はDISC1意外に遺伝子の解析も不可欠である。また統合失調症の治療薬としてドーパミンのD2受容体の阻害剤が多用されており、実際に幻覚などの陽性症状を抑える。しかしながらなぜ統合失調症でドーパミンの遊離促進が起きているかは不明で

あり、これは今後に残された大きな課題である。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1.Miyoshi K, Honda A, Baba K, Taniguchi M, Oono K, Fujita T et al.,Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. Mol. Psychiatry 2003; 8, 685-694.

2.Miyoshi K, Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Katayama T, Tohyama M et al. ().,DISC1 localizes to the centrosome by binding to kendrin.Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004; 317, 1195-1199.

3.Honda A, Miyoshi K, Baba K, Taniguchi M, Koyama Y, Kuroda S et al.,Expression of fasciculation and elongation protein zeta-1 (FEZ1) in the developing rat brain. Brain Res. Mol. Brain Res. 2004; 22, 89-92.

4. Hattori T,Baba K,Matsuzaki S,Honda A,Miyoshi K,Inoue K,Taniguchi M,Hashimoto H, Shintani N,Baba A,Shimizu S,Yukioka F,Kumamoto N,Yamaguchi A,Tohyama M and Katayama T.,A novel DISC1 interacting partner DBZ (DISC 1-Binding Zinc finger protein) affects neurite-bearing in PC12 cells through PACAP-related pathway.,Molecular Psychiatry.,2006 in press.