

精神分裂病関連遺伝子の解明

●南光 進一郎

帝京大学医学部

〈研究の目的と進め方〉

統合失調症(精神分裂病)は一般人口のおよそ1%に発症し、青年期に発病して進行性/再発性の経過をたどる。統合失調症の病因は未だに不明であるが、家系研究、養子研究、双生児研究などの臨床遺伝学的知見から遺伝的要因が関与していることは明らかである。そのため、近年、分子遺伝学的方法を用いた病因解明が活発に行われている。われわれは、胎生期を含めた人生早期の神経発達障害が統合失調症をもたらすという仮説(神経発達障害仮説)に基づいて候補遺伝子を選び、統合失調症の発病危険性との関連を検討している。

ところで統合失調症の死後脳において前頭前野、頭頂皮質、海馬、尾状核、小脳におけるreelinのmRNAと蛋白量が健常対照群に比べ減少していることが報告された。またreelinタンパクやそのシグナルカスケードに関わる受容体(CNR, ApoE-R2, VLDL-R)や関連したタンパク(Fyn, mDab-1)をコードしている遺伝子の変異が統合失調症の神経発達障害の原因となり、発病危険性と関連する可能性が指摘された。そこでこれらの遺伝子多型と統合失調症との関連を明らかにすることを目的とした。

〈研究開始時の研究計画〉

われわれは、これらreelin関連遺伝子のうち、reelin遺伝子の3塩基繰り返し配列多型、とvldl-r遺伝子の3塩基繰り返し配列多型、fyn遺伝子とApoER2遺伝子多型に注目し、統合失調症とコントロール群との間で遺伝子型分布・対立遺伝子頻度について比較した。

〈研究期間の成果〉

その結果、vldl-rおよびReelin遺伝子、fyn遺伝子とApoER2遺伝子多型いずれも遺伝子型分布、対立遺伝子頻度ともに患者群とコントロール群との間に統計的有意差を認めなかった。

〈国内外での成果の位置づけ〉

われわれの研究対象・結果からは、reelin関連遺伝子が統合失調症と関連している証拠は見出せなかった。しかし文献的にはreelinが統合失調症と関連している間接的証拠は増えつつあり、今後更なる検討が必要である。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

陰性所見しかえられなかったが、すでに報告されている多型を用いたためである可能性もあり、多型探索を行えば、違った結果が得られた可能性はある。

〈今後の課題〉

今後は、従来のような関連研究の手法ではなく、エピジェネティックな観点からゲノム不安定性を考慮した疾患へのアプローチが必要であろう。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

Akahane A, Kunugi H, Tanaka H, Nanko S., Association analysis of polymorphic CGG repeat in 5' UTR of the reelin and VLDLR genes with schizophrenia, Schizophrenia Research, 58, 37-41 (2002)