

内にないミトコンドリア遺伝子が疾患の原因となりうることは確立された事実である。精神疾患についてもその可能性が示唆されている^{2), 3)}。

統合失調症では特定のメンデル遺伝形式の確認には成功しておらず、遺伝とともに環境因も成因形成に関与する多因子疾患と理解されている。しかし、家系研究、双生児研究、養子研究などの遺伝疫学研究によると遺伝因の関与が強く示唆され、表現型の類似性を従属変数とする双生児法による統合失調症への推定遺伝寄与率は0.7⁴⁾～0.8⁵⁾と大きく、遺伝研究の妥当性があると考えられている。遺伝率はいったい何を反映しているのであろうか。以下、統合失調症の遺伝研究の歴史、成因モデル、わが国の共同研究（Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group: JSSLG）の紹介を含む遺伝子連鎖研究の現状を検討し、今後の課題に触れたい。

1-2・統合失調症遺伝研究の歴史

精神疾患の成因における遺伝因研究の歴史は古い。統合失調症の成因仮説は変性（degeneration）仮説⁶⁾、内因（endogenicity）仮説⁷⁾を経て、罹病性-ストレス（diathesis-stress）仮説⁸⁾または脆弱性-ストレス（vulnerability-stress）仮説⁹⁾、そしてリスクファクター（risk factor）仮説¹⁰⁾へと発展してきた。この過程において、統合失調症の発症機序における遺伝因以外の環境因は具体化し、数が増え、人生早期から発症前まで多くの因子が提唱されている。しかし、遺伝因が主要な要因であることには変わりがなく、発現形質への寄与度は上記のように0.7～0.8と小さくない。成因が働いて形成される統合失調症の病態生理の仮説としては、神経発達障害（malneurodevelopment）や神経伝達異常（aberrant neurotransmission）が代表的である。

初期の遺伝因の研究方法は主にモデルを用いて概念としての遺伝因あるいは遺伝子効果を統計学的に推論する遺伝疫学であったが、DNA自体のマーカを用いた遺伝統計学に移行したのは、1983年ハンチントン病が偶然にも恵まれ、関連遺伝子の存在が推定される染

キーワード解説

- ❶ 罹患同胞対法：あるアリルが疾患と連鎖しているとすると、罹患した2人の同胞間で共有するアリル数は、帰無仮説値よりも大きくなる。メンデル遺伝形式の仮説を要しないノンパラメトリック連鎖解析の代表的な方法である。高い情報度の（多型に富んだ）DNAマーカーと多数の家系が必要である。
- ❷ 連鎖不平衡解析：連鎖不平衡とは二つ以上の変異アリルが連鎖して存在している状態をいう。アリル間距離や変異が起こった時期が近いほど、また同祖を有するほど連鎖不平衡は強い。これを利用して疾患原因に関連する変異との距離を推定するのが連鎖不平衡マッピングである。
- ❸ エピジェネティクス：遺伝子の塩基配列が変化しないのに表現型の変化が伝わることもある。遺伝するようにみえるので、エピジェネティクス（epigenetics）とよばれる。エピジェネティクスの代表的機構はDNAメチル化であり、女性のX染色体の片方の不活化、プロモーター領域のCpGアイランドのメチル化による遺伝子発現抑制などが知られている。その他ヒストンのメチル化やアセチル化も機構として知られている。

色体連鎖部位が同定されてからであった¹¹⁾。まもなく躁うつ病（双極性障害）、次いで統合失調症についても、多発大家系を用い、メンデル遺伝様式のパラメータを仮定した制限酵素断片長多型（RFLP）マーカーによる連鎖研究陽性所見¹²⁾が報告された。すぐに他の標本による否定的知見が複数後を追い、診断の信頼性への疑問、メンデル遺伝様式仮定の無理、RFLP多型マッピング精度の限界などが明らかになった。1990年代における精度の高いDNA多型マーカー（ミニサテライトVNTR→マイクロサテライトSTRP）の開発、遺伝様式仮定不要な罹患同胞対法の採用、サンプル（家系）数の増加（多施設共同研究の発展）などによる新たな可能性が生じ、遺伝子マッピング研究は1990年代維持された。一方、病態生理、抗精神病薬の作用機序などによる候補遺伝子多型の相関研究が多数試みられた。しかし、別のサンプルによる再現性の失敗が繰り返され、1990年代末には統合失調症のみでなく精神疾患遺伝子研究全般への疑問や悲観論が一時期広がった。

21世紀を迎え、ヒトゲノムプロジェクトによる全塩基配列解読を背景に、新たなDNA多型マーカー（single nucleotide polymorphism: SNP）や、ハイスループットシステムとよばれる多サンプル高速シーケンサー（high throughput system）やDNAマイクロアレイの開発、連鎖不平衡（linkage disequilibrium: LD）ゲノムワイドスキャンやハプロタイプ解析の採用、中間表現型への着目、メタ分析可能な知見の集積などによって、新たな遺伝子の発見、再現性ある知見、病態生理仮説による解釈可能な知見も出現し、統合失調症遺伝子・ゲノム解析研究への関心は再興しつつある¹³⁾。

一方、背中合わせに、統合失調症における主導遺伝子の存在は否定的との見解が優勢となり、小さな効果の、たかだか表現型の10%前後を説明する少なくない数のオリゴジーンが存在が確からしいと見込まれるようになった。現在は少数のオリゴジーンがようやく確認されつつある段階である¹⁴⁾。

統合失調症という現在の診断分類による現象型が表現型として妥当であるとすれば、遺伝的異質性（allelic heterogeneity）は確実と思われる。しかし、病態生理研究によれば、統合失調症の脆弱性指標（たとえば眼球運動異常）の量的な分布が主張されており、これが事実であり病態生理の異種性がないとすれば、それに見合う遺伝子が未発見であるか、浸透率を規定する多型以外の分子メカニズム（量的変異）、あるいは環境因子を仮定しなければならなくなる。統合失調症遺伝研究の現在の課題はこのあたりの見解をめぐって種々の研究方法や解釈が模索されているのである。

1-3・統合失調症のリスクファクターモデル

統合失調症の成因モデルは、神経発達障害モデル¹⁵⁾とその発展としてのリスクファクターモデル¹⁶⁾が包括的で今日最も広く受け入れられている。前者は人生早期の脳損傷と脳の発達・成熟による神経回路網の完成に理論的重点がある。潜在していた脳損傷部位が神経回路網に組み込まれ、オン（on）になる段階になって、損傷の影響が顕現すると考える。後者は人生早期に遺伝因子を含むリスクファクターによって神経系に統合失調症への原初的脆弱性が形成され、その影響は発症前にも病前行動特徴として観察される。そのような

病前行動特徴自体がストレスを媒介して神経発達に悪影響をもたらす脆弱性を強めることも想定される。その上に後期リスクファクター（ライフイベントや大麻使用など）が加わり、統合失調症への発症脆弱性が強まり、初回精神病エピソードの発症に至るとするものである。発症脆弱性の実態としては情報過剰障害やドーパミン伝達過剰などが知られている¹⁶⁾。

このようなモデルにおいてリスクファクターとしての遺伝因はどのような役割を果たしているのだろうか。神経系の体節形成、細胞遊走と組織形成、個々の細胞形成、経シナプス伝達を含む細胞間連絡、細胞内伝達、物質産生・代謝・輸送などのどの機能に個体発生のどの時期に変異遺伝子効果が発現するのであるだろうか。それはわかっていない。それこそ同定された遺伝子（群）の機能解析によって推定されるものであろう。その結果、遺伝因子以外のリスクファクター（環境因）との相互作用の仕組みも推定可能になる。統合失調症の遺伝モデルとしては、I.I.Gottesman と J.Shields が提唱している混合モデル、すなわち効果が比較的小さいオリゴジーンと閾値を形成するポリジーン、およびごく一部の優性または劣性遺伝子から構成されるとする説が包括的である。また、環境因と相互作用する多因子疾患と考えられている¹⁷⁾。

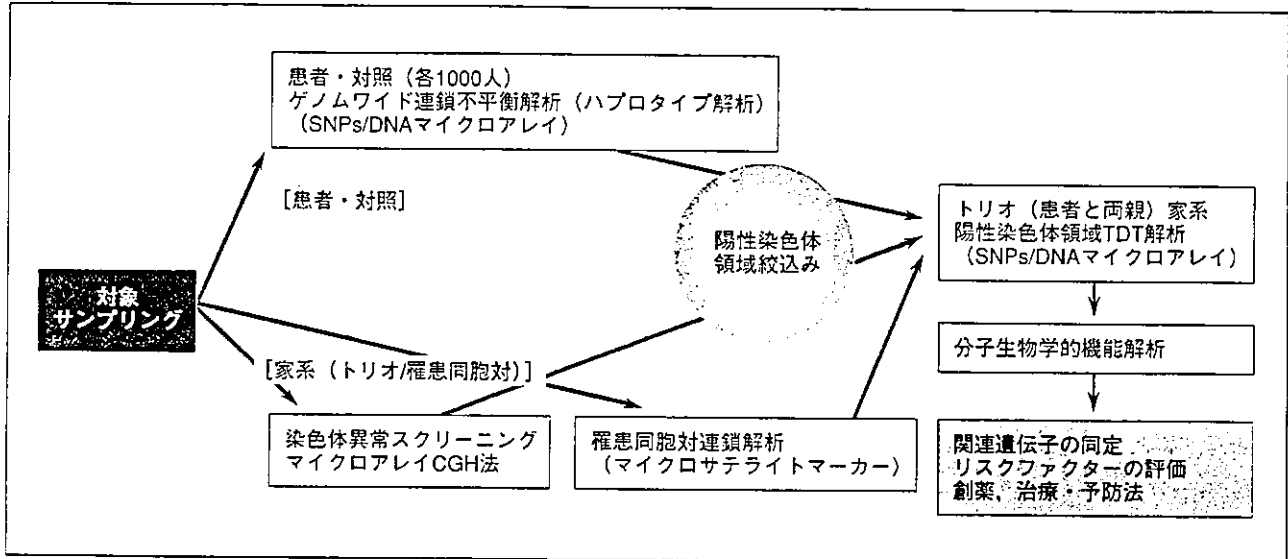
1-4・統合失調症の遺伝子マッピング法

疾患遺伝子座位を染色体上にマップする方法には、パラメトリック連鎖解析、ノンパラメトリック連鎖解析、および連鎖不平衡解析がある。さらに、特殊な症例を発見できればマップが可能なものに、疾患と連鎖する染色体構造異常を合併する家系による方法がある。

パラメトリック連鎖解析は、疾患の発症がメンデル遺伝形式をとると仮定して行うもので、表現型（疾患）が唯一の原因遺伝子座の遺伝子型によって決定されており、両者の関係が浸透率（penetrance）によってのみ規定されることが前提である。疾患（表現型）と一緒に世代間を動く DNA マーカー自体かその近傍に疾患遺伝子座位がある。上述のように統合失調症や双極性障害では適さないことが明らかになった。ノンパラメトリック連鎖解析では、そのような前提が不要であるために遺伝形式や浸透率が不詳の疾患の原因遺伝子探索に用いることができる。精神疾患の大多数を含むありふれた疾患（common disease）に有効である。家系内の 2 人の罹患者に伝達される同祖対立遺伝子数の一般集団家系内の同じ関係にある 2 人に伝達される同祖対立遺伝子数の確率分布からの偏りを、DNA マーカー座位ごとに比較解析する。罹患同胞対法が代表的である。家系集積には多大な労力を要するが、得られる陽性領域は平均マーカー間距離（STRP マーカーは通常 10 cM）と同程度と広いが、高い LOD スコア領域にはほぼ確実に表現型と連動する疾患関連遺伝子が存在する¹⁸⁾。より狭い陽性領域での検出が可能な絞込みには連鎖不平衡解析（陽性染色体領域は約 10 kb で罹患同胞対法の 1000 分の 1）か、候補原因遺伝子またはマーカーによる相関解析が必要である。罹患同胞対家系の場合、両親（できれば非罹患同胞も）のサンプリングが可能ならマッピング精度が高くなる。

家系ごとに原因遺伝子変異が異なってもパラメトリック連鎖解析では原理的には検出できる。しかし、ノンパラメトリック連鎖解析やその他の方法（連鎖不平衡解析や相関解析）

図 1-1 統合失調症感受性遺伝子マッピング



では原因遺伝子座位を検出することは不可能である。

統合失調症はありふれた疾患にもかかわらず、その遺伝率は前述のように0.7～0.8と高い。ありふれた疾患が遺伝と関係している仕組みとしては、原因遺伝子変異は家系が異なっても共通である場合である。そのメカニズムとして“ありふれた疾患共通変異共通祖先遺伝子仮説 (common disease common variant common origin hypothesis)”がある。疾患を起こす原因突然変異が共通祖先遺伝子に由来する、と考えるのである。そして、その近傍のハプロタイプが残存し、原因遺伝子座位と連鎖不平衡をなしていると考えるのである¹⁹⁾。

連鎖不平衡を確認する方法の一つはケース・コントロール法 (症例対照研究法) によるハプロタイプ解析で、ケースに特異的に高頻度のハプロタイプを見だし、それを原因遺伝子変異が生じたときの祖先ハプロタイプと見なす方法である。ただし、これも集団の層別 (構造) 化が存在すると、疾患に関係のない誤った情報が生じる。その欠点を克服できる連鎖不平衡解析法は、伝達不平衡テスト (transmission disequilibrium test: TDT, 伝播不平衡試験ともいう) である。これはトリオ (患者と両親) 家系のDNAを用いて患者に伝達された遺伝子と伝達されなかった遺伝子の伝達に差がない (マーカー座位と疾患座位との間に連鎖がない) という帰無仮説を検定する²⁰⁾。TDTは真の連鎖不平衡 (連鎖と相関の両方) の有無を検定できる方法である。連鎖解析のDNAマーカーには通常、マイクロサテライト (STRP) が、連鎖不平衡解析にはSNPが用いられる。遺伝子タイピング法が進化したため (ハイスループットシステムやDNAマイクロアレイ)、連鎖不平衡ゲノムワイドスキャンも可能になった。ゲノムワイドにケース・コントロールでハプロタイプ解析を行うか、トリオ (患者と両親) 家系を用いてTDTを行うのである。通常1疾患、患者1000人、対照1000人が必要である。経費は廉価になったとはいえ、なお巨額である。

さらに、染色体異常、たとえばヘテロ接合性の消失、あるいは転座、欠失、挿入などの微小構造異常 (遺伝子切断点を含む) と表現型が家系内で連鎖している場合には、それを手がかりに原因遺伝子がマップされることがある。

したがって今後の統合失調症の遺伝子マッピングは、図 1-1 のような手順が考えられる。つまり、今日では統合失調症感受性遺伝子のマッピングに、必ずしも連鎖解析を経由する必要はなく、ゲノムワイド連鎖不平衡解析によって陽性染色体領域を特定できる技術的準備が整ったのである。しかし、それによってすべての感受性遺伝子（多型）が捕捉できる保証はないので、平行して連鎖解析、あるいは発見した場合の効率を考慮して微小染色体構造異常のスクリーニング（マイクロアレイ CGH 法などによる）を行う。陽性染色体領域の絞り込みは、TDT 解析によって行う。その後は RT-PCR 法による発現解析、クローニングなどとなる。

1-5・統合失調症遺伝子マッピング研究の現状

1 染色体異常を有する家系からのクローニング

統合失調症と染色体異常の関連を示唆する多くの報告があるが、現在 2 領域が有望とみなされている。スコットランドの大家系において統合失調症やその他の精神疾患と共分離する均衡相互転座 (1; 11) (q42.1; q14.3) が見いだされた²¹⁾。この転座が直接切断していた二つの遺伝子が発見され、*DISC1* と *DISC2* (Disrupted-in-Schizophrenia-1, -2) と命名された。これについては第Ⅲ部第 2 章で候補遺伝子について詳しく解説される。他は 22q11 の欠失、Velo-Cardio-Facial 症候群 (VCFS, デイジョージ症候群) である。この家系には口蓋や先天性疾患とともに、精神病、とりわけ統合失調症が多発する。当該染色体部位には統合失調症感受性候補遺伝子、*COMT* (カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)、*PRODH* (プロリンデヒドロゲナーゼ) がマップされている。

2 連鎖研究とその現状

統合失調症の陽性連鎖所見が追試で確認されたものはほとんどない。追試によって確認するには、N.Risch によって理論的に示されたように、数百家系（たとえば 400）以上が必要とされる²²⁾。この間、国際的に実施された罹患同胞対法の家系数は最大 294 家系にすぎない。わが国の JSSLG²³⁾ の一次解析は 130 家系である。したがって今のところ追試で確認するに十分な家系を有している研究グループはない（表 1-1 参照）。しかし、統合失調症の連鎖解析は 20 個以上あり、メタ分析可能な数になっており、J.A.Badner と E.S.Gershon は 18 のゲノムワイドスキャン、681 家系をメタ分析し 8p, 13q, 22q の有意な 3 座位を検出した²⁴⁾。C.M.Lewis らは、30cM に 1 個以上のマーカーを配置して実施したゲノムワイドスキャン 20 研究をメタ分析し、2p12-q22.1, 5q23.2-q34, 3p25.3-q22.1, 11q22.3-q24.1, 6pter-p22.3, 2q22.1-q23.3, 1p13.3-q23.3, 22pter-q12.3, 8p22-p21.1, 6p22.3-p21.1, 20p12.3-p11, 14pter-q13.3 の有意な染色体部位を検出した²⁵⁾。M.J.Owen によれば、連鎖研究を総合して最も有望な箇所は、6p24-p22, 1q21-q22, 13q32-q34 であり 8p21-p22, 6q21-q25, 1 研究でのみ陽性知見が報告されたものは、22q11-q12, 5q21-q33, 10p15-p118, 1q42 である²⁶⁾。これらの大部分は追試によって再現されていない。

最近注目されている遺伝子は、他の総説 (P.J.Harrison と M.J.Owen, 2003; M.J.Owen ら, 2004) に詳しい^{13), 26)}。P.J.Harrison と P.R.Weinberger ら²⁷⁾ は K.E.Lohmueller ら²⁸⁾

表 1-1 統合失調症ゲノムスキャン連鎖研究一覧†

研究場所 (民族)	第一著者 〔出版年〕	家系数 〔人〕	罹患者 数/家系	罹患者数	マーカー 数
U.S./International (欧, チリー)	DeLisi (2002)	294	669	2.28	392
Finland (フィンランド)	Paunio (2001)	185	390	2.11	398
Japanese (日本)	JSSLG (2003)	130	270	2.08	417
Bonn (独, イスラエル, ハンガリー)	Schwab (2000)	71	171	2.41	463
Cardiff (英, 欧)	Williams (1999)	81	170	2.10	229
MCV/Ireland (アイルランド)	Straub (2002)	77	179	2.32	383
Johns Hopkins (アイルランド)	Blouin (1998)	54	146	2.70	456
Costa Rica (コスタリカ)	DeLisi (2002)	60	132	2.20	397
U.S./Australia (欧系米, アフリカ系米)	Levinson (1998)	43	126	2.93	310
Finland-isolate (フィンランド隔離地域)	Paunio (2001)	53	113	2.13	398
NIMH, Eur-Am (欧系米, アフリカ系米)	Faraone (1996)	43	96	2.23	442
NIMH, Afr-Am (アフリカ系米)	Kaufmann (1998)	30	79	2.63	442
Canada (カナダ・ケルト系)	Brzustowicz (2000)	22	79	3.59	381
Texas (アフリカ系米, 欧系米)	Garver (2001)	21	58	2.76	644
UC London (アイスランド/英)	Gurling (2001)	13	56	4.31	365
Sweden (スウェーデン)	Lindholm (2001)	1	43	43.00	352
Kiel (アイスランド)	Moises (1995)	5	37	7.40	413
Utah (欧系米)	Coon (1994)	9	35	3.89	329
Palau (パラオ)	Byerley (1998)	5	33	6.60	496

† Cathryn et al. 2003 に JSSLG のデータを加えて作成.

が推奨する基準，少なくとも三つの独立標本で陽性所見を示した遺伝子をリストアップしている．このリストには Harrison と Owen がリストアップした遺伝子は包摂されている．また候補遺伝子については第Ⅲ部第2章を参照いただきたい．それらは，*COMT* (22q11)，*DTNBP1* (6p24-21)，*NRG1* (8p12-p21)，*RGS4* (1q21-q22)，*GRM3* (7q21-q22)，*DISC1* (1q42)，*G72* (13q32-q34)，*DAAO* (12q24)，*PPP3CC* (8p21)，*CHRNA7* (15q13-q14)，*PRODH2* (22q11)，*Akt1* (14q22-q32) である．現状でこれらの中で最も再現性のある知見があるのは，最初 R.E.Straub らによって報告された *Dysbindin* (*DTNBP1*) である²⁹⁾．米国（白人，黒人，ヒスパニック），イスラエルの遺伝的隔離集団，ドイツ人とイスラエル人，二つのアイルランド人集団，ドイツ人・ポーランド人・スウェーデン人，英国（ウェールズ），ブルガリア人，上海・西安の中国人，台湾の中国人，日本人についての追試報告があり，完全な陰性知見は，アイルランド人についての一つのみであり，他の報告は少なくとも部分的な対象について，陽性の相関が得られている．ただし，個々の SNP 座位よりも複数のマーカー座位のハプロタイプについてより有意な結果となっている．

これらの遺伝子群の機能を検討して，Harrison と Weinberger は，神経伝達，神経可塑性，シナプス形成にかかわる遺伝子群であると推論している²⁹⁾．しかし，統合失調症のリスクファクターモデルを考えれば，環境とのインターフェースにおいて働く遺伝子群は，この三つの機能関連遺伝子群に留まらないと思われる．個体発生の諸段階で一時的な役割のために発現する遺伝子を含めて，統合失調症の病態生理をカバーするさらに多様な遺伝子群が，今後クローニングされるに違いない．

3 診断の問題と表現型

統合失調症の遺伝要因同定を困難にする重要な一つの要因が疾患の異質性であり診断の不確実さである．統合失調症は今のところ症候学的特徴によってのみ診断される疾患である．症候学的に等質な疾患状態を適切にカテゴリー化するのは困難かもしれない．そこで，患者に認められるもっと等質な統合失調症の現象型や家族にも共通して認められる内的表現型 (endophenotype) を定義する試みがなされている．統合失調症について，個々の遺伝子型を反映する独立の表現型の適切な選択に関する合意はまだないが，いくつかの表現型が統合失調症の病態生理をよく代表すると仮定されている．徴候や症状，疾患の経過，遺伝，前刺激抑制 (PPI)，追跡眼球運動などの神経生理学的所見，認知および課題負荷による脳賦活パターン，死後脳組織特性，統合失調症の薬理所見（ドーパミンやグルタミン酸伝達）などである³⁰⁾．しかし，いわゆる統合失調症のカテゴリー診断による幾多の候補遺伝子相関研究や連鎖研究はほとんど不首尾に終わってきた．その原因の一つは，統合失調症関連遺伝子型が統合失調症自体を表現型としていない，あるいは遺伝的に異質 (allelic heterogeneity) であるなどの可能性を考慮しなければならない．症状の組み合わせで，複数の症候群（たとえば陽性症候群，陰性症候群など）が形成され，環境や修飾因子の影響下でその組み合わせによって，個体差の大きい疾患レベルの現象型を呈すると考えられる．遺伝子型がより直接に規定する表現型である，内的表現型や中間表現型 (intermediate phenotype) による連鎖研究は一般に大きなロッドスコアを示す．これらの所見から疾患遺

伝子マッピングの可能性を探ろうとするのである。しかし、統合失調症のように多因子疾患の場合、それだけでは分子機構を網羅することはできない難しさがある。

1-6・統合失調症は核内遺伝子の塩基配列変異なのか

本当に精神疾患関連遺伝子多型が同定できたか否かについては、“既に意義ある遺伝子多型が多数見つかったり、あるいはもう少し研究が進めば見つかる”，という楽観論と，“精神疾患の遺伝学的研究には方法論的限界があり、このままいくら研究を続けても、結論は出ない”，という悲観的見方もある。方法論的限界としては、多因子遺伝でありながら“ありふれた疾患共通変異共通祖先遺伝子仮説”が充足されず、家系・集団によって危険因子となる遺伝子多型が異なり、相関研究の結果が再現されない、表現型定義が容易ではないことや罹患率が高いため表現模写がありうるなど、連鎖解析結果の解釈が困難な場合がある、などの可能性である。

十分な標本数と精細な DNA マーカーを用いた連鎖解析や連鎖不平衡解析によって、変異や多型の発見の研究を進めることがまず第一に必要である。筆者らは先に述べたように JSSLG を立ち上げ、一次解析から二次解析に向かう取り組みを進めている。同時に、片手落ちにならないために、タンパク質合成の質的・量的変化を惹起するのは、核内のいわゆる転写部位の DNA 配列のみによるのではないことを考慮した統合失調症の分子メカニズムの解明を進めておく必要がある。エピジェネティクス (epigenetics)、たとえば発現を制御するプロモーター領域のメチル化の状態はがんなどで当該遺伝子発現の変化を惹起することが証明されている (たとえばがん抑制遺伝子 *p53* プロモーター領域のメチル化亢進による *p53* 発現低下は家族性胃がんの原因である)。統合失調症にもかかる病因を想定する仮説がある³¹⁾。その他にも転写因子、siRNA などを含むタンパク質非コード遺伝子 (ncRNA) の関与¹⁾、ミトコンドリア遺伝子異常の関与³⁾ など、統合失調症が核内遺伝子の塩基配列変異のみによらない可能性も考慮されつつある。筆者らはそのような可能性を探索するために、一卵性双生児不一致法が有用であると考えている。

1 一卵性双生児の統合失調症不一致例の存在の意味

精神疾患の遺伝率は、双生児法によって示される。統合失調症では、一卵性双生児の一致率は 40～50%，二卵性双生児におけるそれは約 10% であり、4 倍以上高い (遺伝率はこの値から計算して 0.7～0.8 とされる)。遺伝子を 100% 共有する一卵性双生児は、50% しか共有しない二卵性双生児に比べて一致率が高いので、統合失調症には遺伝因が関与していると結論されている。この結果に基づいて多くの遺伝学的研究が行われてきた。しかし、一卵性双生児でありながら統合失調症不一致例が存在する。これは従来、機序不詳の“浸透率”の違いであろうと考えられてきた。

一卵性双生児は、大多数は染色体も遺伝子構成、DNA 配列も同一である。しかし、まれながら、1) 受精以後生じた染色体異常のためにペア内で染色体が異なる (ターナー症候群)、あるいは点突然変異が片方だけに生じた例 (Darie 病、口蓋裂)、3 塩基配列繰返し

数の差異（脆弱 X 症候群），2）ミトコンドリアヘテロプラスミー（Leber 病），3）メチル化などのエピジェネティクスの差異であるレトロウイルス（統合失調症にかかわる？），X 染色体不活化（Duchenne 型筋ジストロフィー，Fabry 病），刷り込み（Beckwith-Wiedemann 症候群），3 塩基反復配列のメチル化程度の差異（脆弱 X 症候群）などが報告されている。4）その他，転写・翻訳過程における差異（タンパク質非コード遺伝子 ncRNA の転写の時間的・量的調節への関与など）が想定される。1）以外は狭義の遺伝的異常ではない。このように，一卵性双生児の表現型不一致には，まだ突き止められていない環境因による浸透率の調節の他に，タンパク質発現過程に影響するゲノム内・外の諸要因がかかわっている可能性がある。これらは，すべての表現型が核内塩基配列によるものではない可能性を示している。T. Tsujita らによる一卵性双生児統合失調症不一致ペア内のメチル化による可能性があるゲノムの差異の発見は，その可能性の傍証であった³²⁾。統合失調症においてドーパミン 2 受容体遺伝子 *DRD2* についてもメチル化の差異を認めたとの報告³³⁾ もある。

したがって，統合失調症についてエピジェネティクスの遺伝子発現への関与について今後，系統的に検討する必要がある。

2 一卵性双生児不一致例の発現解析研究

もう一つは，一卵性双生児統合失調症不一致例の未知・既知遺伝子の発現解析であろう。事実，C. Kakiuchi らは，双極性障害不一致例のリンパ芽球における遺伝子発現を GeneChip（Affymetrix 社）で比較し，対照双生児に比較して発現が低下していた *XBPI* 遺伝子を見いだした³⁴⁾。プロモーター領域に C/G 多型があり，G 多型では *XBPI* 発現が低く，日米双極性障害ともに，G アリルの増加（日本人患者はオッズが 4.6）が認められた。双生児ペア内に遺伝子量，塩基配列，プロモーター領域のメチル化に差異は見いだせなかったが，双極性障害患者では *XBPI* の発現は未知の要因によって低下していた。筆者は，マイクロビーズアレイ法を用いて前者を，GeneChip で後者をスキャンする方法を用いている。1 例のマイクロビーズアレイ法による解析で，*Profilin1* (17p13.3) 遺伝子の発現低下，アポリポタンパク質 *L1* (22q12.3) 発現増大を認めた³⁵⁾。

このようなアプローチから，統合失調症関連遺伝子が多数同定されていくにちがいない。

1-7・おわりに

統合失調症の遺伝研究は，およそ 1 世紀を経て，想定された遺伝子というよりも分子機構が少しずつ明かされつつあるように思われる。*Dysbindin* は，将来，統合失調症の感受性遺伝子リストに名前を連ねる可能性が出てきた³⁶⁾。しかし，先にも述べたように，統合失調症の病態生理の多彩さに対応して，きわめて広範な機能遺伝子群が同定されるであろう。そのときには統合失調症で多く見いだされているリスクファクターの意義についても検討できるようになるものと思われ，統合失調症の治療や予防にも確かな根拠が提供されるであろう。

- 1) Perkins DO, Jeffries C, Sullivan P: Expanding the 'central dogma': the regulatory role of nonprotein coding genes and implications for the genetic liability to schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 9: 1-10, 2004.
- 2) Iwamoto K, Bundo M, Kato T: Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum. Mol. Genet.*, 14: 241-253, 2005.
- 3) Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, Wayland M, Freeman T, Dudbridge F, Lilley KS, Karp NA, Hester S, Tkachev D, Mimmack ML, Yolken RH, Webster MJ, Torrey EF, Bahn S: Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*, 9: 684-697, 2004.
- 4) Kendler KS: Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 140: 1413-1425, 1983.
- 5) Cardno AG, Gottesman II: Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.*, 97: 12-17, 2004.
- 6) Morel BA: *Traite de degenerescence physiques, morales et intellectuelles de l'espece humaine*. Paris Bailliere, 1857.
- 7) Moebius PJ: *Über die Einteilung der Krankheiten*. *Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie*, 15: 289-301, 1892.
- 8) Rosenthal D: *Genetic theory and abnormal behavior*. McGraw Hill, New York, 1970.
- 9) Zubin J, Spring B: Vulnerability-a new view of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, 86: 103-126, 1977.
- 10) Stefan M, Travis M, Murray RM: *An atlas of schizophrenia*. Parthenon Publishing Group, London, 2002.
- 11) Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY, et al: A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306: 234-238, 1983.
- 12) Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H: Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336: 164-167, 1988.
- 13) Harrison PJ, Owen MJ: Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 361: 417-419, 2003.
- 14) Kendler KS: Schizophrenia genetics and dysbindin: A corner turned? *Am. J. Psychiatry*, 161: 1533-1536, 2004.
- 15) Weinberger DR: Implications of normal development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44: 660-669, 1987.
- 16) 岡崎祐士, 三好 修, 原田雅典ら: 統合失調症はどこまで分かったか. *最新精神医学*, 8: 197-201, 2003.
- 17) Gottesman II, Shields J: *An epigenetic puzzle of schizophrenia*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1980.
- 18) 斎藤仁之: 'ノンパラメトリック連鎖解析の理論', "ポストゲノム時代の遺伝統計学 (鎌谷直之 編)", p.167-182, 羊土社, 2001.
- 19) 鎌谷直之: 'ありふれた疾患共通変異仮説 (common disease common variant hypothesis)', "ポストゲノム時代の遺伝統計学 (鎌谷直之 編)", p.306-307, 羊土社, 2001.
- 20) 元木光雄, 鎌谷直之: 'TDTの理論', "ポストゲノム時代の遺伝統計学 (鎌谷直之 編)", p.202-218, p.307, 羊土社, 2001.
- 21) St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ: Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*. 336: 13-16, 1990.
- 22) Risch N: Linkage strategies for genetically complex traits. II. The power of affected relative pairs. *Am. J. Hum. Genet.*, 46: 229-241, 1990.
- 23) Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG): Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group (JSSLG) families. *Am. J. Med. Genet.*, 120B: 22-28, 2003.
- 24) Bander JA, Gershon ES: Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 7: 405-411, 2002.
- 25) Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al: Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, Part II: Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.*, 73: 34-48, 2003.
- 26) Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC: The Molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol. Psychiatry*, 9: 14-27, 2004.
- 27) Harrison PJ, Weinberger DR: Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol. Psychiatry*, 9: 1-29, 2004.
- 28) Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN: Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat. Genet.*, 33: 177-182, 2003.

- 29) Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS : Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.*, 71 : 337-348, 2002.
- 30) Tamminga CA, Holcomb HH : Phenotype of schizophrenia : a review and formulation. *Mol. Psychiatry*, 9 : 1-13, 2004.
- 31) Singh SM, Murphy B, O' Reilly RL : Involvement of gene-diet/drug interaction in DNA methylation and its contribution to complex diseases : from cancer to schizophrenia. *Clin. Genet.*, 64 : 451-460, 2003.
- 32) Tsujita T, Niikawa N, Yamashita H, Imamura A, Hamada A, Nakane Y, Okazaki Y : Genomic discordance between monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 155 : 422-424, 1998.
- 33) Petronis A, Gottesman II, Kan P, Kennedy JL, Basile VS, Paterson AD, Pependikyte V : Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences : clues to twin discordance? *Schizophr. Bull.*, 29 : 169-178, 2003.
- 34) Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T : Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder1. *Nat. Genet.*, 35 : 171-175, 2003.
- 35) 岡崎祐士, 三好 修, 谷井久志ら : 不一致一卵性双生児の遺伝子発現差異解析による統合失調症感受性遺伝子の研究, 精神神経疾患研究委託費「精神疾患の分子病態解明による新しい治療・予防法の開発に関する研究」(主任研究者 : 山脇成人), 平成 15 年度報告書, 2004.
- 36) Shirts BH, Nimgaonkar V : The genes for schizophrenia : finally a breakthrough? *Curr. Psychiatry Rep.*, 6 : 303-312, 2004.