

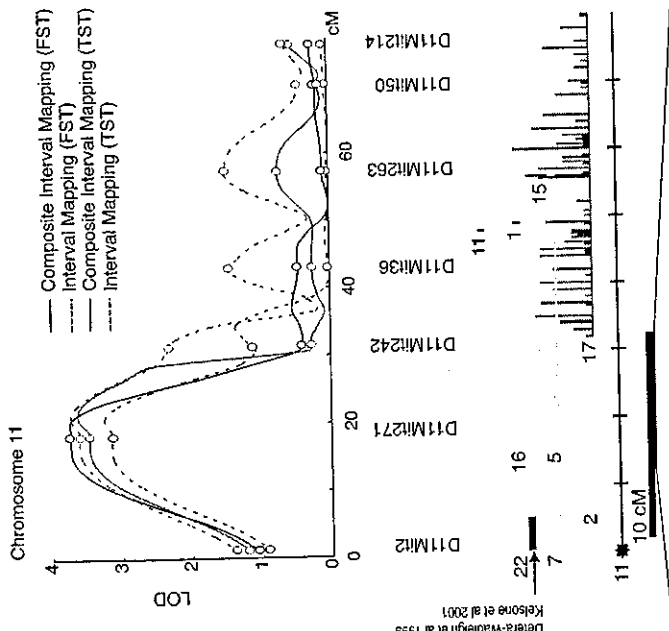
図2 強制水泳テスト (FST) と尾懸垂テスト (TST) における無動時間の QTL 解析 (文献6より引用)

次項で述べるラットうつ病モデルでも、アクチン代謝に影響する遺伝子が検出されたからである。Cap1は、タンパクレベルでもB6はC3に比べて約25%発現量の低下が認められた。Cap1は次の4点でアクチンの代謝回転を調節している²⁾:(1) Mg-ATP-アクチン単量体 (Gアクチン) がアクチンフィラメント (Fアクチン) の反やじり端 (barbed end, プラス端) に付加するのを促進する, (2) アクチンフィラメントのやじり端 (pointed end, マイナス端) からアクチン単量体 (ADP-アクチン) が解離するのを促進する, (3) コフィリン (Cofilin 1) という遺伝子は解離したADP-アクチンに結合してATP-アクチンに変換されるのを抑制するが, Cap1はそのコフィリンの作用を阻害する, (4) ADP-アクチンからATP-アクチンへの塩基変換反応そのものを促進する (図4)。

IV. ラット学習性無力の ゲノムワイド発現解析

学習性無力とは、最初はイヌを用いてつくられたモデルであり、現在では齧歯類、中でも多くはラットを用いて行われている。実験方法としては、逃れられない状況下で最初床からの電気刺激を繰り返し与え、次にレバーを押すか、あるいは移動すれば電気刺激を回避できるような状態にすると、約50%の割合で回避しないものが出てくる。これは、逃れられる状況になっても回避が無力であることを学習したものと解釈されている。この表現型は数週間持続し、抗うつ薬投与により回復し、抗精神病薬や抗不安薬は無効であることから、新規抗うつ薬の開発に使われている。我々は、コントロールラット、学習性無力を獲得後生食を慢性投与したラット (LH-S)、学習性無力を獲得後イミプラミンを慢性投与し行動が回復したラット (LH-I)、学習性無力を獲得後フルオキセチンを慢性投与し行動が回復したラット (LH

ヒト気分障害における GABA_A 受容体遺伝子の遺伝解析



マウス
QTL

ヒト相同
染色体

GABRA1:IVS10+15A>G GABRA6:c.1497C>T

	A	G	P	C	T	P
Mood disorders (n=406)	56	44	0.159	65	35	0.178
bipolar (n=202)	59	41	<u>0.058</u>	61	39	<u>0.054</u>
unipolar (n=204)	53	47	0.667	69	31	0.852
Controls (n=404)	51	49		70	30	
Male patients (n=200)	50	50	0.842	68	32	0.671
bipolar (n=116)	53	47	0.727	62	38	0.466
unipolar (n=84)	44	56	0.301	77	23	0.068
Male controls (n=202)	51	49		66	34	
Female patients (n=206)	63	37	<u>0.021</u>	62	38	<u>0.020</u>
bipolar (n=86)	67	33	<u>0.014</u>	60	40	<u>0.051</u>
unipolar (n=120)	60	40	0.165	62	38	0.054
Female controls (n=202)	51	49		73	27	

マウス遺伝子

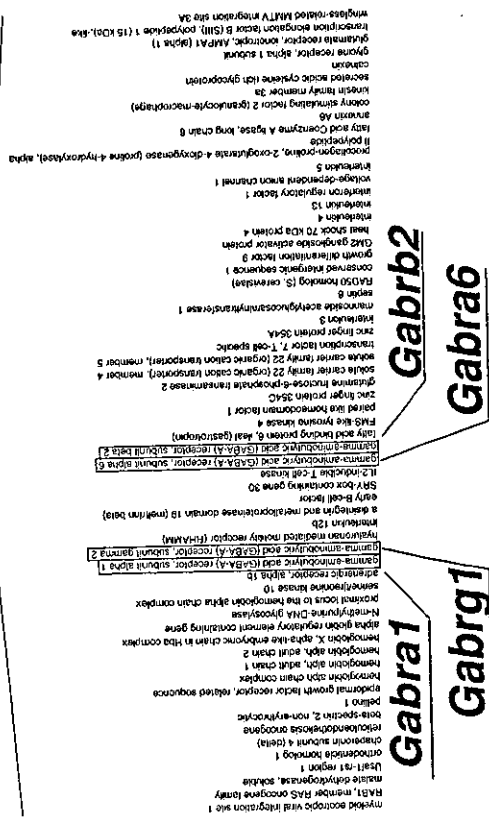


図3 マウス染色体11番のQTLおよびGABA_A受容体遺伝子の遺伝子解析 (文献4,6より改変引用)

表1 C3に比べB6で発現が減少している遺伝子

Signal Log Ratio (C3/B6)	Gene name	Mouse Chromosome
3.0	similar to hook2 protein (endocytosis)	8 (84.3 Mb)
2.8	guanine nucleotide binding protein, beta 1	4 (152.1 Mb)
2.5	CD52 antigen	4 (132.2 Mb)
1.8	adenylyl cyclase-associated CAP protein homolog 1	4 (120.9 Mb)
1.7	caspase 9	4 (140 Mb)
1.6	RIKEN cDNA 5730434I03 gene	4
1.3	RIKEN cDNA 9130022E05 gene (ATP binding)	4
1.2	lipoprotein lipase (fatty acid metabolism)	8 (67.9 Mb)
1.1	RIKEN cDNA 2010003B14 gene (Tm7sf3, transmembrane 7 superfamily member 3)	6 (147 Mb)

表2 C3に比べB6で発現が上昇している遺伝子

Signal Log Ratio (C3/B6)	Gene name	Mouse Chromosome
-1.1	RIKEN cDNA 2410112O06 gene (Mtif2, mitochondrial translational initiation factor 2)	11 (29.7 Mb)
-1.2	nuclear factor I/X (transcription factor)	8 (84.0 Mb)
-1.7	RIKEN cDNA 2310022M17 gene	11
-1.9	cysteine-rich motor neuron 1	17 (76.8 Mb)
-2.7	integral membrane protein 2B (ATP binding, neurogenesis)	14 (63.8 Mb)

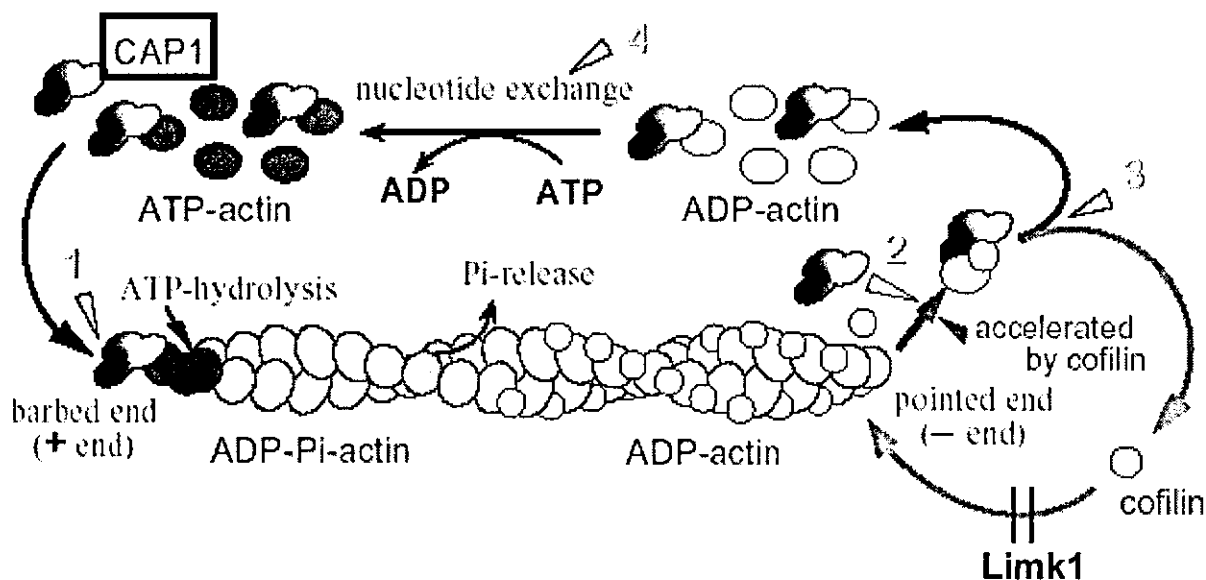


図4 アクチンのG-F変換およびそれに関連する基本的分子 (文献1より改変引用)

表3 学習性無力ラット前頭葉で発現変動する遺伝子

Functional Groups	Fold change ^a	P-value ^b		
		Cont vs LH-SLH-S	LH-FLH-S vs LH-I	
<u>Receptor</u>				
Inositol-1,4,5-triphosphate receptor type I	1.1	0.0032	0.0078	0.0078
Serotonin receptor 2A	1.6	0.0479	0.0352	0.0358
<u>Ion channel/Transporter</u>				
Voltage-gated potassium channel	1.1	0.0289	0.0078	
Dr1 27-ZnT1 (zinc transporter)	1.3	0.0289		0.0026
Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ exchanger (B3RP2)	1.4	0.0484		
<u>Signal transduction</u>				
Prostaglandin D2 synthetase	1.3	0.0484	0.0006	0.0181
PKC epsilon	1.2	0.0158	0.0181	
Neurexophilin 4	2.0	0.0156		
<u>Neural growth/structure</u>				
Tau	1.1	0.0479	0.0358	
Jagged2 precursor	1.3	0.0158		0.0358
Similar to cdc37	1.6	0.0484		
MAP2	1.4	0.0158		
H36-alpha7 integrin alpha chain	1.5	0.0289		
Neu differentiation factor	1.6	0.0484		
LIMK-1	9.5	0.0436		
<u>Metabolic enzymes</u>				
Thiorodoxin reductase 1	1.2	0.0011	0.0181	
F1- ATPase epsilon subunit	1.1	0.0011		0.0026
Mitochondrial fumarase	1.1	0.0110		0.0181
Lipoprotein lipase	1.5	0.0484		
24-kDa subunit of mitochondrial NADH dehydrogenase	1.4	0.0484		
Bleomycin hydrolase	1.4	0.0158		
<u>Stress response</u>				
Rapamycin and FKBP12 target- 1 protein (rRAFT1)	1.1	0.0158	0.0358	
Neuronal death protein	2.3	0.0484		
Poly (ADP- ribose) polymerase	1.6	0.0077		
<u>Others</u>				
Taipoxin-associated calcium binding protein-19 precursor	1.2	0.0032	0.0119	
Cytosolic resiniferatoxin binding protein RBP26	1.3	0.0289	0.0358	
RNA binding protein (transformer-2 like)	1.2	0.0110	0.0181	0.0006
C15	1.2	0.0002		
resection-induced TPI (rs11)	1.4	0.0011		
Anti proliferative factor (BTGI)	1.1	0.0484		
<u>Unknown</u>				
EST	1.5	0.0158	0.0474	0.0026
EST	1.2	0.0484	0.0026	
EST	1.4	0.0484		0.0078
EST	1.2	0.0484		0.0181

黒字はコントロールラットに比べて学習性無力ラットで発現が上昇したものを、赤字は減少したものを表す。
(文献2より引用)

-F) の4群を作成し、遺伝子発現の変化を Affymetrix 社のラット既知遺伝子 GeneChip (約8,000 遺伝子含有) を用いて網羅的に調べた (表3)。ラット前頭葉で、コントロールに比較して学習性無力 (LH-S) で最も mRNA 発現量が低下していた遺伝子は LIM kinase 1 (Limk 1) であった²⁾。Limk 1 は、タンパクレベルでも約 50% の低下がみられた。Limk 1 は、Cofilin 1 をリン酸化して Cofilin 1 の作用を阻害することが知られている。逆に Cofilin 1 遺伝子は、学習性無力ラットで発現が上昇していた。

マウスを用いた強制水泳テスト、尾懸垂テストでの無動時間、およびラット学習性無力に関係する遺伝子の探索から、Cap 1, limk 1, コフィリン各遺伝子の発現変化が検出されたが、それらの結果から、うつ脆弱性あるいはうつ状態の生物学的基盤に、前頭葉でのアクチンの G-F 変換が低下している可能性が示唆される。これまで、うつ病の脳形態研究では白質、ミエリンの異常が報告されることが多かったが、細胞骨格の動的代謝も検討に値すると考えられる。現在我々は、アクチン代謝を調節する種々の分子の抗うつ薬に対する反応を調べている。

V. まとめ

今回我々は、マウス、ラットを用いたうつ病モデルの解析から、GABA 神経伝達の障害、およびアクチン代謝を起点とする細胞骨格代謝のダイナミクスの変調が、うつ病の病理に関連している可能性を示唆するデータを得たが、詳細な分子メカニズムや臨床的意義に関してはさらに詰めて行

かなくはならない。そして今後、動物モデルの解析から得られた情報が、どの程度ヒト気分障害の発症機構の理解に役立つのかの検証も残っている。

謝辞：本研究は、理化学研究所の研究費、厚生労働科学研究「こころの健康科学研究事業」(主任研究者：吉川武男)、および厚生労働科学研究「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」(主任研究者：樋口輝彦) の助成を受けて行われた。

文 献

- 1) Moriyama, K., Yahara, I.: Human CAP1 is a key factor in the recycling of cofilin and actin for rapid actin turnover. *J Cell Sciences* 115, 1591-1601, 2002
- 2) Nakatani, N., Aburatani, H., Nishimura, K., et al.: Comprehensive expression analysis of a rat depression model. *Pharmacogenomics J*, 4, 114-126, 2004
- 3) Nestler, E.J., Gould, E., Manji, H., et al.: Pre-clinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiat*, 52, 503-528, 2002
- 4) Yamada, K., Watanabe, A., Iwayama-Shigeno, Y., et al.: Evidence of association between gamma-aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders. *Neurosci Lett*, 349, 9-12, 2003
- 5) 吉川武男, 中谷紀章: 動物モデルを用いた気分障害標的遺伝子探索. *分子精神医学*, 4, 98-99, 2004
- 6) Yoshikawa, T., Watanabe, A., Ishitsuka, Y., et al.: Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for "behavioral despair" in mice. *Genome Research* 12, 357-366, 2002

Approach to Depressogenic Genes from Genetic Analyses of Animal Models

Takeo YOSHIKAWA

Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute

Human depression or mood disorder is defined as a complex disease, making positional cloning of susceptibility genes a formidable task. We have undertaken genetic analyses of three different animal models for depression, comparing our results with advanced database resources. We first performed quantitative trait loci (QTL) analysis on two mouse models of "despair", namely, the forced swim test (FST) and tail suspension test (TST), and detected multiple chromosomal loci that control immobility time in these tests. Since one QTL detected on mouse chromosome 11 harbors the GABA A receptor subunit genes, we tested these genes for association in human mood disorder patients. We obtained significant associations of the $\alpha 1$ and $\alpha 6$ subunit genes with the disease, particularly in females. This result was striking, because we had previously detected an epistatic interaction between mouse chromosomes 11 and X that regulates immobility time in these animals. Next, we performed genome-wide expression analyses using a rat model of depression, learned helplessness (LH). We found that in the frontal cortex of LH rats, a disease implicated region, the LIM kinase 1 gene (*Limk 1*) showed greatest alteration, in this case down-regulation. By combining data from the QTL analysis of FST/TST and DNA microarray analysis of mouse frontal cortex, we identified adenylyl cyclase-associated CAP protein 1 (*Cap 1*) as another candidate gene for depression susceptibility. Both *Limk 1* and *Cap 1* are key players in the modulation of actin G-F conversion. In summary, our current study using animal models suggests disturbances of GABAergic neurotransmission and actin turnover as potential pathophysiologies for mood disorder.

(Author's abstract)

< **Keywords** : forced swim test, tail suspension test, quantitative trait loci (QTL) analysis, learned helplessness, DNA microarray >

動物モデルを用いたうつ病の分子遺伝学的アプローチ

吉川 武男, 大西 哲生

要約：うつ病は、先進国でもっともありふれた精神疾患であり、近年の高い自殺率の背景疾患ともなっていることから、発症メカニズムの根本的理解、よりよい治療法の確立が早期に望まれる。約半世紀前に偶然発見された抗うつ薬の薬理作用は、モノアミン神経伝達を亢進させることにあることが分かったが、うつ脆弱性の遺伝基盤とモノアミン系の直接的な関連は一部にしか過ぎず、未同定のうつ感受性遺伝子やうつ病の分子病理が存在することは明らかである。うつ病は、多因子複雑遺伝疾患であり、ヒトでのうつ病の遺伝的解析はサンプルの異質性から困難な状況にある。我々は、遺伝学的に均質であるという近交系マウスの利点を活かし、QTL (quantitative trait loci) 解析およびマイクロアレイ解析を用いて、うつ感受性遺伝子の同定を試みた。現在までに、GABA (gamma-amino butyric acid) A 受容体サブユニット遺伝子や、アクチンの動的代謝に関係する遺伝子が候補として上がってきた。今後は、このような候補遺伝子のヒトでの解析がすすみ、新しいパラダイムに基づいた新規抗うつ薬の開発につながることを望まれる。

1. はじめに

情動の一側面として気分があり、その障害はヒトでうつ病、躁うつ病 (2つをまとめて気分障害と呼ぶ) となって現れる。うつ病は先進国ほど発症頻度が高く、10%-20%あるいはそれ以上に達するといわれている。また、発症頻度には性差があり、男性より女性の方が2倍ほど罹患者が多い。うつ病は患者のQOLを著しく損なうばかりでなく、近年高頻度で推移している自殺の背景にうつ病が関与していることが多いため、その病態を解明し治療に役立つ分子薬理学への道

筋をつけることは社会的にも急務となっている。これまでの研究から、うつ病の発症には一部遺伝的な要因が関与し、かつ単一の遺伝子による疾病ではなく、複数の遺伝子が相互に影響し合う複雑性遺伝子疾患であると考えられている(1,2)。うつ病も含めた複雑遺伝疾患(「ありふれた疾患」と同義と考えられる)の責任遺伝子同定は一般的に困難であり、その理由は表1に示したようにメンデル疾患と対比してみるとわかりやすい。特にヒトでの遺伝解析で困難な点は、患者によってうつ病の原因(原因遺伝子、環境要因の両方)がさまざまであることが十分予想されるが、現在の診断は患者の示す症状に全面的に依存しており、サンプルが異質的になってしまうからである。1つ1つの原因遺伝子の効果が大きくない上、原因異質なサンプルを用いた解析では、責任遺伝子(100%の効果がないので「感受性遺伝子」と呼ぶ)の検出力を低下させる。このような状況から、我々は補助的手段として動物モデルの遺伝解析から感受性遺伝子のヒントを得る方法を探っており、これまでに得た知見の一部を紹介したい。

表1 メンデル疾患と複雑遺伝疾患の対比

	メンデル疾患	複雑遺伝疾患
頻度	稀	多い
責任遺伝子	単一	複数
浸透率	高い(~100%)	低い
遺伝子間相互作用	(-)	(+)
環境要因(生活習慣)	(-)	(+)
病因	単一	異質(複数)
表現型	質的	量的
社会的コスト	+	+++

文献 16 より引用

キーワード：うつ病, 動物モデル, QTL 解析, GABA, アクチン
 理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム (〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1)
 e-mail: takeo@brain.riken.go.jp
 原稿受領日：2004年9月22日, 編集委員会依頼原稿
 Title: Molecular genetic approach to depression from animal models
 Author: Takeo Yoshikawa, Tetsuo Ohnishi

2. うつの動物モデル

ヒトうつ病の具体的な症状を表2に示す。うつ病の症状は、抑鬱気分や悲哀感などの主観的気分の障害と活動性の低下など行動面の障害に分けられる。このうち後者は、動物でも観察可能なため動物モデルの対象となる。よく用いられるうつ病モデル動物の基準はMckinneyとBunneyらによって提唱されたもので、(i)表現型がヒトでの表現型(症状)に類似している、(ii)客観的に観察できる行動変化が存在する、(iii)観察される行動変化がヒトにおいて効果的な治療と同等の様相をもって回復する、(iv)異なる研究者により再現可能である、というものである(3)。現在知られている齧歯類を用いた動物モデルを表3に示す。これらはいずれも物理的ストレスにより「うつ状態」を作り出すものである。

遺伝学的解析に用いるためには、なるべく簡単に行え、多数の個体を調べられるテストが好ましい。そこで我々は強制水泳テストと尾懸垂テストを選択した。強制水泳テストはモデルというより評価系であり、Porsoltらにより提唱された(4)。このテストは、水

表2 うつ病の症状

- ・1日の大半を沈んだ気分で覆われる(思春期あるいはそれ以前では不機嫌が前景にみられることがある)
- ・興味や楽しいという感情の喪失
- ・食欲の低下,あるいは逆に亢進
- ・不眠あるいは過剰睡眠
- ・イライラ, 焦燥感
- ・倦怠感やエネルギーの喪失
- ・思考の抑制, 判断力の低下, 集中力の低下
- ・自分が無価値と感じたり, 自責的となる
- ・希死念慮や自殺企図

文献17より改変引用

表3 うつ病研究に用いられる動物モデルの例

モデル	特徴
強制水泳テスト	水を張った容器の中で動物を泳がせ、動かなくなった状態を絶望状態と考える。抗うつ薬は動物が泳いでいる時間を長くする。
尾懸垂テスト	動物の尾をつるしたときに動いている時間を抗うつ薬は長くする。動かなくなった状態を絶望状態と考える。
学習性無力	動物をフットショックから逃れられない状態下に長い間置いた後、逃げる意志があればフットショックから逃れられる状態下に置く。抗うつ薬はフットショックから逃げるまでの時間や失敗回数を減少させる。
慢性軽度ストレス	動物を繰り返し様々なストレス状態下(低温, 明暗サイクルの変動, フットショック, 拘束など)におくと, ショ糖要求性や性的行動が減少する。しかし, マウスでは再現性を得るのは難しい。
社会的ストレス	動物を様々な社会的ストレス状態下(優位なオスの近くに置いたり, 天敵の匂いをかがせるなど)におくと, 行動異常が起こる。しかし, マウスでは再現性を得るのは難しい。
嗅球摘出	嗅球を摘出すると行動異常を起こし, 抗うつ薬で改善する。
早期ストレス	生まれてすぐに母親から分離すると行動異常を起こし, 成体になっても視床下部-下垂体-副腎の系が亢進する。表現型のいくつかは抗うつ薬で改善することがある。
恐怖条件付け	電気刺激と音(手がかり)もしくはケージ(文脈)などの組み合わせを経験すると, 手がかりもしくは文脈だけで不安様の反応を示す。

文献18より改変引用

を張った円筒容器に動物を入れ強制的に泳がせ、一定時間内の無動時間を積算する(図1)。強制水泳テストによって出現する無動を「絶望状態」と考える。動物にとって絶望という状態があるかどうかは議論の分かれるところであるが、心理学的には絶望感に対処不可能なコントロールできない状態に直面したときに、結果として生じる心理状態であるとされる。装置や測定の簡便さから、現在ではラットおよびマウスを用いて抗うつ薬のスクリーニング等に広く使われている。無動時間は抗うつ薬や電気痙攣(重症うつ病の治療に用いる)では短縮するが、抗不安薬では短縮されない。しかし、このテストはマウスを用いた場合選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるselective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)では効果が見られない。

もう一方の尾懸垂テストは、動物の尾を固定して一定時間つり下げたときの無動時間を測定するものである(図1)。このテストも、抗うつ薬開発のスクリーニングに広く用いられている。無動時間は抗うつ薬の投与により減少する。強制水泳テストと異なるのはSSRIの効果が見られることである(5)。さらに、セロトニン受容体1Bのアゴニストは尾懸垂テストでは無動時間を増加させる一方、強制水泳テストでは減少させる。これらの結果から、強制水泳テストと尾懸垂テストはうつ状態の異なる側面を反映していると思われる。また、これらのテストにおける無動時間や抗うつ薬投与による影響がマウスの系統により異なることが報告されている(6,7)。

3. 量的形質遺伝子座解析 [Quantitative Trait Loci (QTL) analysis]

量的形質(quantitative trait)とは、連続分布(正規分布)を示す表現形質のことであり、ごくありふれ

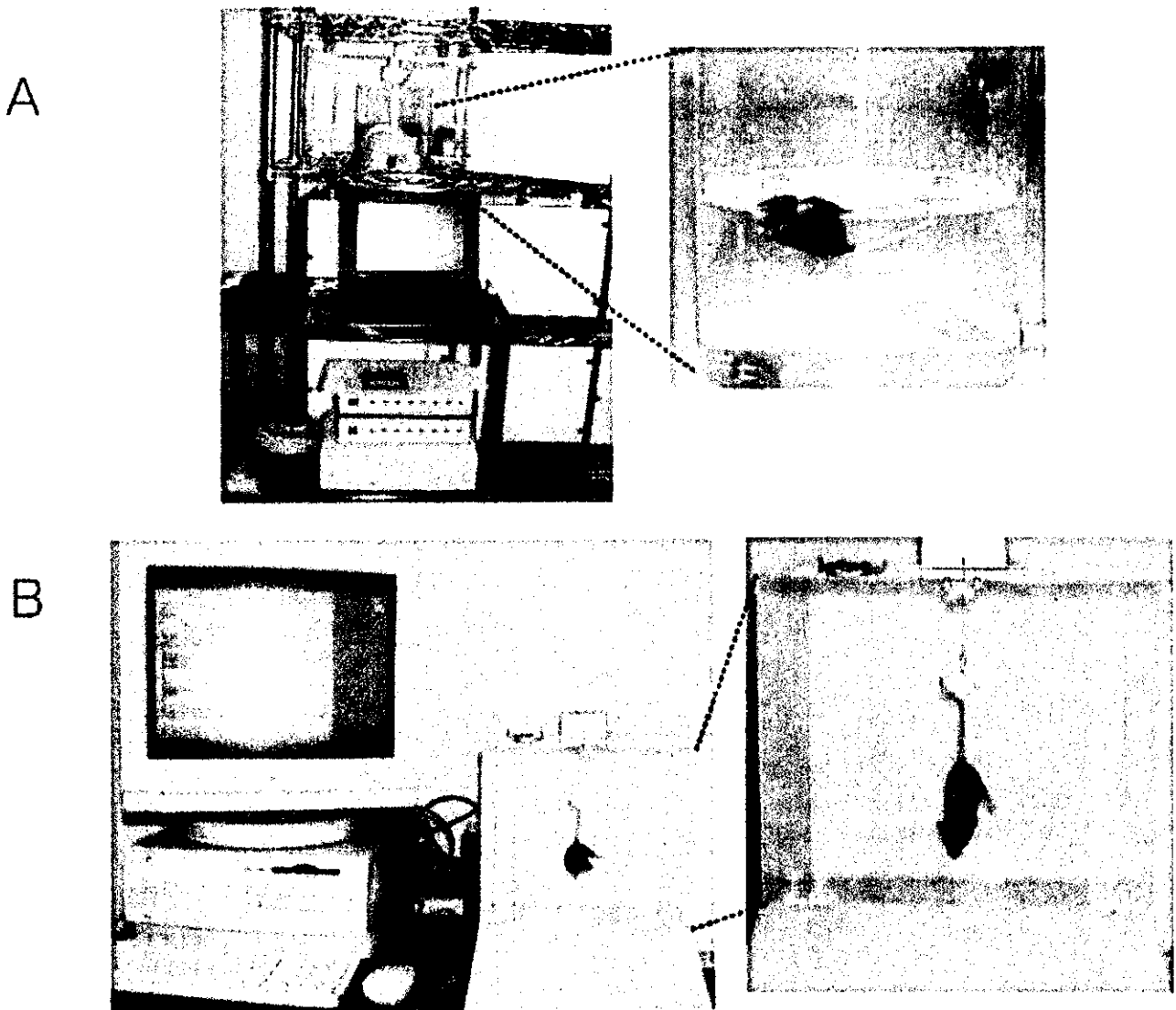


図1 強制水泳テスト (A) と尾懸垂テスト (B) の測定装置
(文献16より引用)

たものでは身長、体重があるが、知能、性格の諸側面など多くの精神機能も量的なものである。これらはメンデル疾患に見られるほぼ悉無律に従う質的形質と対照的である(表1)。量的形質を制御している遺伝子の存在する染色体部位をQTLという。うつ病は、症状の重症度でも発症のし易さ(脆弱性)の点でも量的といえる。前項の説明から、強制水泳テストと尾懸垂テストにおける無動時間は量的形質であり、無動時間が長いほどストレス下で絶望しやすいと解釈できる。よって、無動時間はヒトに置き換えた場合うつ脆弱性に相当すると考えられる。以上の推論から、マウスで無動時間を規定している遺伝子が判明すれば、それら遺伝子をヒトのうつ病で候補遺伝として解析することが可能となる。

動物を使ってQTLを求めるには、調べている表現形質に関してなるべく離れた計測値を示す2つの親系統(F0世代)を見つける必要がある。QTL解析の具体的な理論に関しては成書を参照されたい(8)。我々は、図2に示すように4系統のマウスを検討した結果、両テストでC57BL/6(B6)が一番無動時間が長く、C3H/He(C3)が一番短いことを見出した(9)。そこでB6とC3からF1個体を作成し、さらにF1世代の兄妹交配から560匹のF2個体を作成した。F1世代はどの個体も両親から半分ずつ遺伝子を引き継ぎ、遺伝的には全く同一である。F2世代になると、個体ごとにF0由来(B6またはC3)の遺伝子の割合が多様化する。F2個体すべてからDNAを抽出し、ゲノムワイドな120個のマикроサテライトマーカーを用い

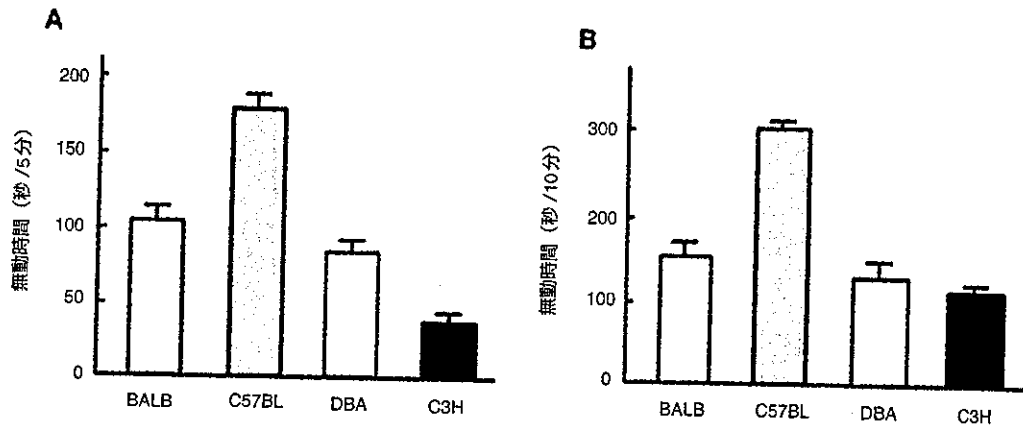


図2 強制水泳テスト (A) と尾懸垂テスト (B) における無動時間のマウス系統間比較 (文献9より改変引用)

て遺伝子型をタイピングした。その後、F2の個体ごとの表現型（無動時間）と遺伝子型を対応させ連鎖解析をしてQTLを求めたのが図3である(9)。ゲノムワイドで有意なロッドスコアを満たす主要なQTLは強制水泳テストで5カ所、尾懸垂テストで4カ所見いだされた。これらのうち、染色体8番と11番は両方に共通していた。

多遺伝子で決まる複雑形質は、各遺伝子の相加作用ばかりでなく、複数の遺伝子の相互作用により相乗効果（エピスタシス）を受ける可能性がある。我々は2遺伝子座間のエピスタシスをゲノムワイドに解析した。強制水泳テストの無動時間では有意な相互作用は認められなかったが、尾懸垂テストでは図4に示すように染色体6番と11番、11番と染色体X上の部位の組み合わせが有意なロッドスコアを示した(9)。

4. 候補遺伝子解析

1) GABA_A 受容体サブユニット遺伝子

強制水泳テストおよび尾懸垂テストで共通し、また尾懸垂テストのエピスタティック相互作用でも有意なQTLであったD11Mit271周辺は、ヒトの相同染色体では5番長腕の5q32-35に相当し、躁うつ病、不安障害で連鎖が報告されている部位でもある。その領域には、GABA_A受容体群のファミリーである $\alpha 1$ 、 $\alpha 6$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ サブユニット遺伝子がコードされている。これら遺伝子のアミノ酸配列をB6とC3のマウスで調べたところ、 $\alpha 6$ サブユニットの357番目のアミノ酸がB6系統ではグルタミン酸、C3ではグルタミンであった(9)。次に、ヒト気分障害サンプルで上記4つのGABA_A受容体サブユニット遺伝子を解析したと

ころ、 $\alpha 1$ (GABRA1) と $\alpha 6$ (GABRA6) 遺伝子に関連が検出され、興味深いことに特に女性において顕著であった(表4)(10)。これは、マウス染色体11番とX染色体の相互作用の存在という事実は何らかの関連があると推察される。なお、ヒトうつ病とGABA_A受容体サブユニット遺伝子の関連は、コーカシアンでも確認された(11)。

2) アクチンダイナミクスに関する遺伝子

QTLに位置する他の候補遺伝子を探索する手段として、次にゲノムワイドな発現解析を行った。強制水泳テスト、尾懸垂テストとも急性実験であるので、C3およびB6マウス間で無動時間の差異に関係している遺伝子は、もともとの定常状態で発現量に差があるか、あるいはアミノ酸の置換がはじめてあって機能に差が生じているものなどが考えられる。前者の可能性に基づいて、無処置のC3およびB6マウスから前頭葉を取り出し、遺伝子発現の変化をAffymetrix社のGeneChip(約36,000遺伝子含有)を用いて網羅的に調べた。2つのマウス系統で発現量が2倍以上異なり、かつ無動時間のQTLにコードされている遺伝子を表5に示した(12)。これら14個の遺伝子のうち、我々はadenylyl cyclase-associated CAP protein 1(Cap1)に着目した。理由の1つは、Cap1はアクチン代謝に関する遺伝子であるが、別に行ったラットうつ病モデル(学習性無力)のGeneChip解析でもアクチン代謝に影響する遺伝子が検出されたからである(13)。Cap1は、タンパクレベルでもB6はC3に比べて約25%発現量の低下が認められた(図5)。Cap1は次の4点でアクチンの代謝回転を調節している(14):1) Mg-ATP-アクチン単量体(Gアクチン)がアクチン

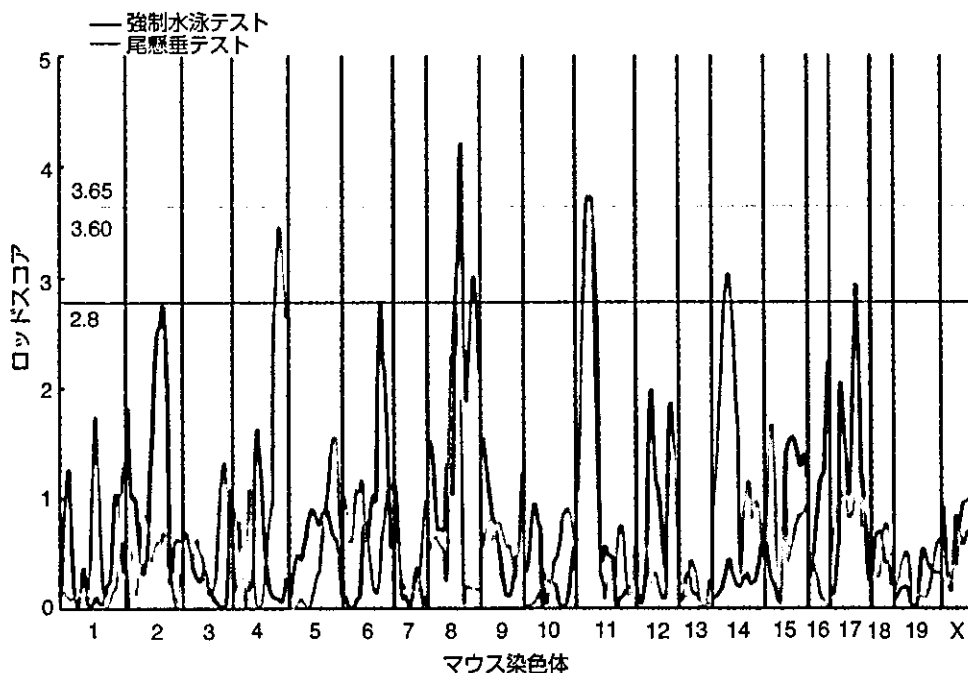


図3 強制水泳テストと尾懸垂テストのQTL解析の結果

ロッドスコア 2.8の線は、両テストでゲノムワイド危険率 $P=0.05$ のロッド閾値を表している。ロッドスコア 3.60の線は、尾懸垂テストでゲノムワイド危険率 $P=0.01$ のロッド閾値を、ロッドスコア 3.65の線は、強制水泳テストでゲノムワイド危険率 $P=0.01$ のロッド閾値をそれぞれ表している。(文献9より改変引用)

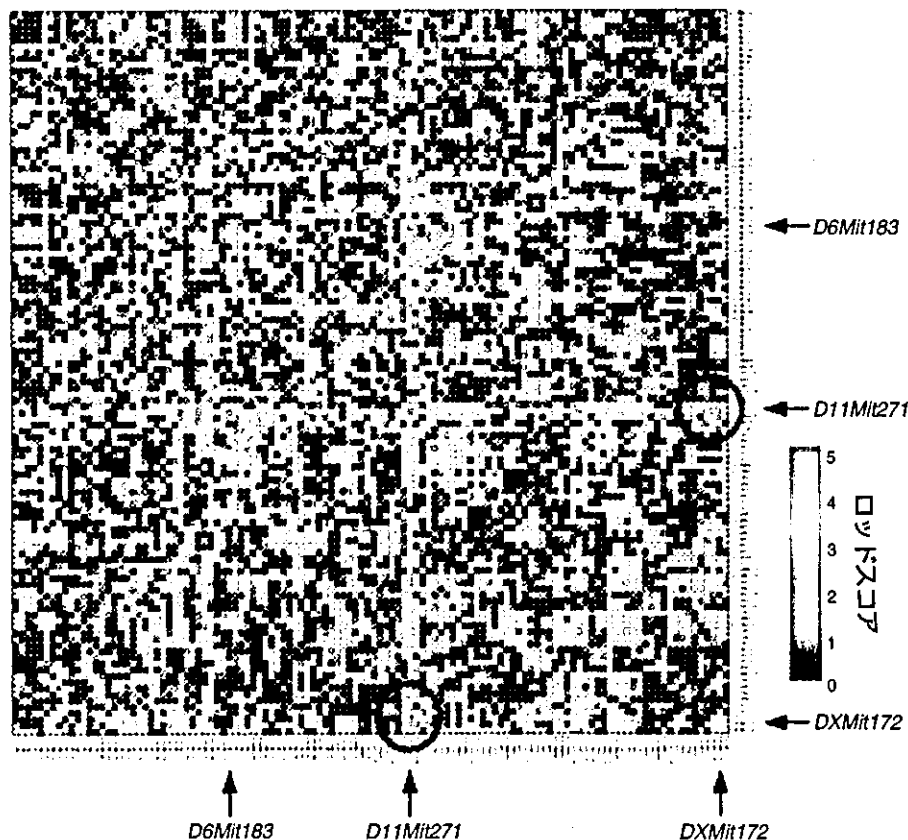


図4 尾懸垂テストにおける無動時間の遺伝子間相互作用の解析

横軸(左→右)、縦軸(上→下)には染色体1番からX染色体のマーカーがプロットしてある。ロッドスコアに応じてマーカー間相互作用の強さを色分けしてある。図は、左上から右下に向かう対角線に関して対称であり、ゲノムワイドで $P<0.05$ を満たすマーカーのペア周辺を丸で囲ってある。(文献9より改変引用)

表4 染色体5q34にあるGABA_A受容体遺伝子の対立遺伝子頻度

遺伝子および多型	GABRA1: IVS10+15A>G			GABRA6: c. 1497C>T		
	A	G	P-value	C	T	P-value
気分障害全体 (n=406)	56	44	0.159	65	35	0.178
双極性障害 (n=202)	59	41	0.058	61	39	0.054
単極性障害 (n=204)	53	47	0.667	69	31	0.852
正常対照群 (n=404)	51	49		70	30	
男性気分障害 (n=200)	50	50	0.842	68	32	0.671
男性双極性 (n=116)	53	47	0.727	62	38	0.466
男性単極性 (n=84)	44	56	0.301	77	23	0.068
男性対照群 (n=202)	51	49		66	34	
女性気分障害 (n=206)	63	37	0.021	62	38	0.020
女性双極性 (n=86)	67	33	0.014	60	40	0.051
女性単極性 (n=120)	60	40	0.165	62	38	0.062
女性対照群 (n=202)	51	49		73	27	

双極性障害は躁うつ病, 単極性障害はうつ病を指す. 文献10より改変引用

表5 C3, B6 マウス系統間の前頭葉で発現量が2倍以上異なる遺伝子

発現強度の Log 比 (C3/B6)	遺伝子名	マウス染色体部位	ヒト染色体の相当する 部位
3.0	similar to hook2 protein (endocytosis)	8 (84.3 Mb)	19p13.1
2.8	guanine nucleotide binding protein, beta 1	4 (152.1 Mb)	1p36.33
2.5	CD52 antigen	4 (132.2 Mb)	-
1.8	adenylyl cyclase-associated CAP protein 1	4 (120.9 Mb)	1p34.2
1.7	caspase 9	4 (140 Mb)	1p26.21
1.6	RIKEN cDNA 5730434I03 gene	4	-
1.3	RIKEN cDNA 9130022E05 gene (ATP binding)	4	4q22
1.2	lipoprotein lipase (fatty acid metabolism)	8 (67.9 Mb)	8p21.3
1.1	RIKEN cDNA 2010003B14 gene (Tm7sf3, transmembrane 7 superfamily member 3)	6 (147 Mb)	12p11.23
-1.1	RIKEN cDNA 2410112O06 gene (Mtif2, mitochondrial translational initiation factor 2)	11 (29.7 Mb)	2p16.1
-1.2	nuclear factor I/X (transcription factor)	8 (84.0 Mb)	19p13.2
-1.7	RIKEN cDNA 2310022M17 gene	11	5
-1.9	cysteine-rich motor neuron 1	17 (76.8 Mb)	2p22.2
-2.7	integral membrane protein 2B (ATP binding, neurogenesis)	14 (63.8 Mb)	13q14.2

文献12より引用

フィラメント (Fアクチン) の反やじり端 (barbed end, プラス端) に付加するのを促進する, 2) アクチンフィラメントのやじり端 (pointed end, マイナス端) からアクチン単量体 (ADP-アクチン) が解離するのを促進する, 3) コフィリン (Cofilin 1) は解離したADP-アクチンに結合してATP-アクチンに変換されるのを抑制するが, Cap1はそのコフィリンの作用を阻害する, 4) ADP-アクチンからATP-アクチンへの塩基変換反応そのものを促進する (図6). ここでは詳述はしないが, うつ状態にある学習性無力ラット前頭葉で, 最も mRNA 発現量が低下していた遺伝子は LIM kinase 1 (Limk1) であった(13). Limk1は,

Cofilin 1をリン酸化してCofilin 1の作用を阻害することが知られている. 逆にCofilin 1遺伝子は, 学習性無力ラットで発現が上昇していた. 以上の事実は, うつ脆弱性あるいはうつ状態の生物学的基盤に, 前頭葉でのアクチンG-F変換の低下が存在している可能性があることを示唆している. これまで, うつ病の脳形態研究では白質, ミエリンの異常が報告されることが多かったが, 細胞骨格の動的代謝も今後検討に値すると思われる.

5. おわりに

約半世紀前に抗うつ効果をもつ薬剤が発見され, そ

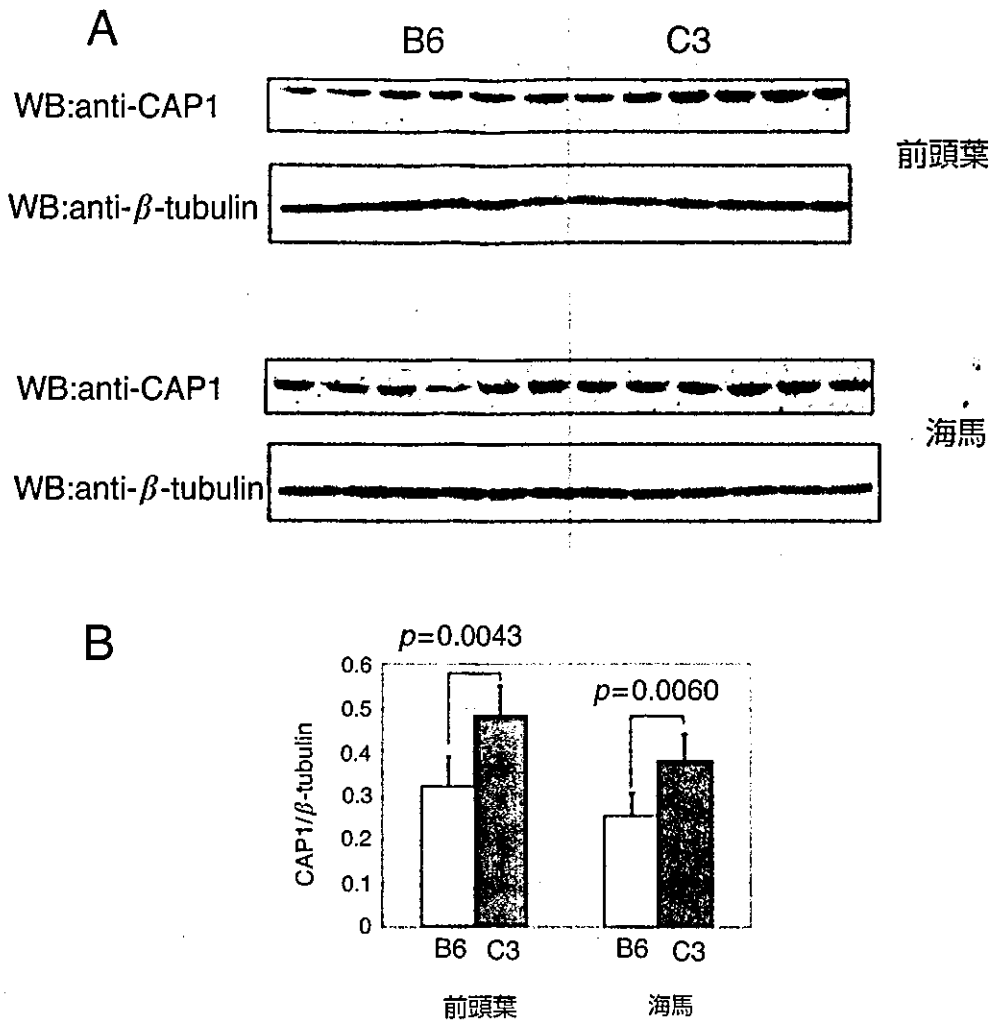


図5 B6, C3 マウス系統間での Cap1 タンパク発現量の差異
東京都臨床医学総合研究所の森山賢治博士から抗 Cap1 抗体の供与を受けたことをここに深謝します。

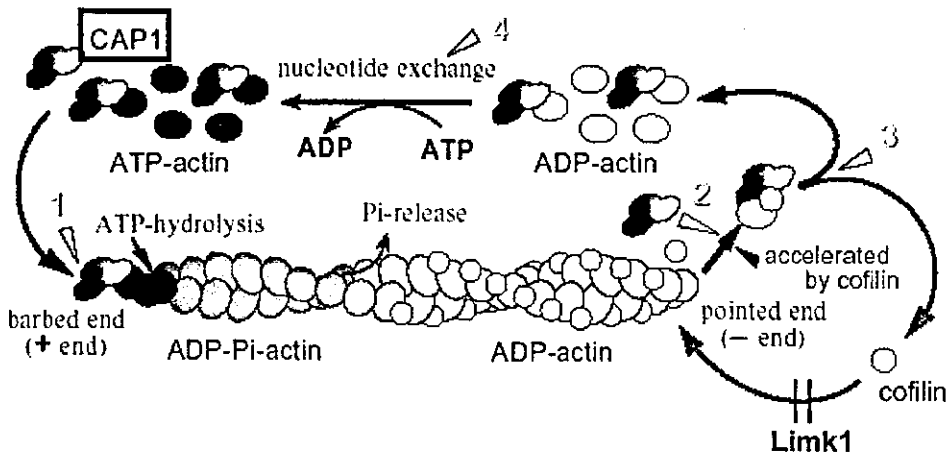


図6 アクチンの G-F 変換およびそれに関する基本的分子
(文献 14 より改変引用)

れは治療の福音となると同時にうつ病の病理を解明する糸口を与えた。その後の研究で、抗うつ剤は神経シナプスにおけるモノアミン伝達を賦活する薬理作用を持ち、従ってうつ状態の基盤にはモノアミン神経伝達の減弱があるという理解が確立された。しかし、気分障害を遺伝的にみると多因子複雑遺伝疾患であり、モノアミン神経伝達に直接関係する分子が必ずしも疾患の感受性遺伝子になっているとは限らず、他の多くの遺伝子が疾患発症に寄与している可能性がある。最近では、抗うつ薬が神経新生を促進する作用に注目が集まっている(15)。新たな疾患遺伝子の同定は、今まで未知であった気分障害の原因解明につながり、新しいパラダイムに基づいた新規抗うつ薬の開発を可能にする。気分障害の責任遺伝子を探索する場合、ここで紹介した動物モデルを援用した解析以外にもいろいろ新しいアプローチに挑戦し、ブレイクスルーを見いだす

ことが必要と思われる。今後の発展に期待したい。

文 献

- 1) Fava M, et al. *Neuron*. 2000;28:335-341.
- 2) Overmier JB, et al. *J Comp Physiol Psychol*. 1967;63:28-33.
- 3) McKinney WT Jr, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 1969;21:240-248.
- 4) Porsolt R, et al. *Nature*. 1977;266:730-732.
- 5) Porsolt RD, et al. *Experimental approaches to anxiety and depression*. Wiley; 1992. p. 73-87.
- 6) David DJP, et al. *Psychopharmacology*. 2003;166:373-382.
- 7) Van der Heyden JAM, et al. *Psychopharmacology*. 1987;92:127-130.
- 8) 鶴飼保雄. ゲノムレベルの遺伝子解析 MAP と QTL. 東京大学出版会; 2000. p.247.
- 9) Yoshikawa T, et al. *Genome Res*. 2002;12:357-366.
- 10) Yamada K, et al. *Neurosci Lett*. 2003;349:9-12.
- 11) Horiuchi Y, et al. *Biol Psychiatry*. 2004;55:40-45.
- 12) 吉川武男, et al. *分子精神医学*. 2004;4:98-99.
- 13) Nakatani N, et al. *Pharmacogenomics J*. 2004;4:114-126.
- 14) Moriyama K, et al. *J Cell Sciences*. 2002;115:1591-1601.
- 15) Santarelli L, et al. *Science*. 2003;301:805-809.
- 16) 吉川武男, et al. *Molecular Medicine*. 2003;40:280-287.
- 17) Cryan JF, et al. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23:238-245.
- 18) Nestler EJ, et al. *Neuron*. 2002;34:13-25.

著者プロフィール

吉川 武男 (よしかわ たけお)

理化学研究所脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム, チームリーダー, 医学博士.

◇1984年大阪大学医学部卒業, 同年東京医科歯科大学医学部精神神経科医員, '92年岡崎国立共同研究機構生理学研究所神経化学部門助手, '93年米国 National Institute of Mental Health 客員研究員, '97年東京医科歯科大学医学部精神神経科助手, '99年同 講師, 同年5月より現職.

◇研究テーマ: 精神疾患の分子遺伝学的研究.

◇趣味: 旅行.



大西 哲生 (おおにし てつお)

理化学研究所脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム, 研究員, 医学博士.

◇1993年神戸大学大学院修士課程理学研究科修了, '98年徳島大学大学院医学研究科修了, 同年横浜市立大学医学部生化学第二教室研究員, '03年4月より現職

◇研究テーマ: 精神疾患関連遺伝子の機能解析.

◇趣味: 読書.



統合失調症：分子から治療まで

統合失調症関連表現型の遺伝子解析 — 眼位異常を中心に

よしかわたけお | 理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム (〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1)
吉川武男 | E-mail: takeo@brain.riken.jp

SUMMARY

統合失調症の遺伝解析は困難を極めているが、その原因の1つは、診断が外面的症状に基づいて行われ、診断・亜型分類に有効な生物学的パラメータがなく、病因異質的な集団を十把一絡げに括って解析している点にあると思われる。我々は、統合失調症の神経発達障害仮説の根拠の1つである身体微少奇形に着目し、微少奇形の範疇に加えられる眼位異常が統合失調症で有意に多いことをまず見いだした。次に、眼位異常および統合失調症の両方の病理に関連しうる候補遺伝子としてPMX2Bを解析し、アラニン鎖長変異を見いだした。このアラニン鎖長変異は、統合失調症全体にも関連していたが、眼位異常を合併した統合失調症により強く関連していた。今後も統合失調症の表現型をいろいろな角度から解析することによって、関連する遺伝子を同定する試みが重要と考えられる。

KEY WORDS

統合失調症
神経発達障害仮説
身体微少奇形
斜視
PMX2B 遺伝子

はじめに

統合失調症の発症要因として、遺伝的な影響は50%を超えると考えられているが、この疾患は多因子—多遺伝子複合疾患であるため、1つ1つの関連遺伝子（感受性遺伝子）の効果は大きくないと予想されている。また、ある感受性遺伝子の効果も、個々の罹患者によって異なると考えられる（病因的異質性）。このような状況から、外面的症状に基づいた診断による統合失調症を十把一絡げに対象にした遺伝子研究では、感受性遺伝子の特定が困難になっているのが現状である。統合失調症の原因は未だ不明であるものの、少なくとも3つの有力な病理病態仮説が提唱されている。それらは、①ドーパミン神経伝達亢進、②グルタミン酸受容体のサブタイプであるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体を介する神経伝達の低下、③胎生期の神経発達障害、である。本稿では、③の仮説に基づいて行った遺伝子研究について紹介する。

I. 統合失調症の神経発達障害仮説

統合失調症の原因仮説として、胎生期における脳の発達に何らかの侵襲が加わり、それが思春期以降の統合失調症発症の脆弱性素地となるというのが「神経発達障害仮説」である²⁻⁴⁾。南光はその根拠を手短かに8つ

にまとめているので列挙してみる⁵⁾。①画像所見（病前から存在する脳室拡大）、②剖検所見（グリオーシスの欠如＝炎症性反応の除外）、③幼児期から存在する行動障害・運動障害・認知障害、④母親の感染（胎生期のインフルエンザ感染）、⑤胎生期における母親の飢餓、⑥冬から春にかけて多い出生、⑦産科的合併症（胎児発達の異常を反映）、⑧小奇形の存在。最後の身体微少奇形とは、脳神経と同じ外胚葉由来の身体表面組織・器官を指しており、神経発達時期と同じ妊娠初期、中期前半での侵襲が重要と考えられている。これまで、身体微少奇形の観察項目にはWaldropスケール⁶⁾が用いられてきた。Waldropスケールは、内眼角贅皮、耳介低位、高口蓋など18項目からなる。我々は、これまでにない大規模なサンプルでWaldropスケールを統合失調症と正常対照群で評価したが、幾つかの項目で日本人でも有意差を示すものがあることを確認した（データ未発表）。

II. 身体微少奇形と眼位異常

Waldropスケールは、元々ダウン症候群の評価のために開発されたものである。よって、統合失調症に合併する項目として適当であるかどうか、またWaldropスケールに記載されていない項目についても統合失調

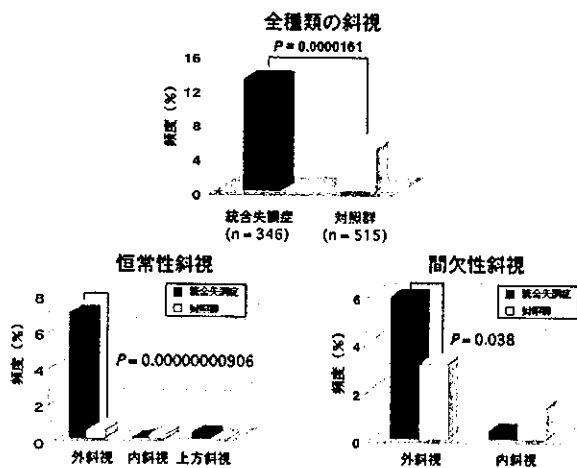


図1 統合失調症と対照群での斜視の頻度

全てのタイプの斜視、恒常性外斜視および間欠性外斜視が統合失調症で有意に多くみられる。

症と関連するものが存在するか否か、議論の余地があるところである。我々は、「眼位の異常」（斜視）に着目し、その頻度を統合失調症と対照群で比較してみた。統合失調症に斜視が多いのではないかという印象は、日常臨床で感じることでありながらこれまで論文としては報告されてこなかった。また、斜視は外胚葉由来の外眼筋支配神経の発達異常で起こりうるものであり、身体微少奇形の範疇に入りうる。眼位の異常はいろいろな角度から分類されるが⁷⁾、本研究では、器質性（続発性）、調節性（弱視由来）のもの、偽斜視を除外し、眼球偏位の方法から①内斜視、②外斜視、③上斜視（下斜視、回旋斜視は我々のサンプルではみられなかった）、そしてそれらが（A）恒常性であるか、（B）間欠性であるかを評価し、6種類に分類した。つまり、先天性で非症候群性の斜視のみを対象とした。図1に示すように、斜視全体の頻度は統合失調症で対照群の2倍強あり、有意に高頻度であった。斜視の分類では、恒常性外斜視および間欠性外斜視が統合失調症群で有意に高頻度にみられた⁸⁾。斜視の頻度は人種によって異なることが知られており、コーカソイド（白人）では内斜視の頻度が外斜視より高いが⁹⁾、アジア人では逆である¹⁰⁾。我々の対照群でのデータは、アジア人で報告されている数値に近い¹⁰⁾。我々のデータは、外斜視と統合失調症群で共有される遺伝的要因および環境的要因の存在を示唆する。

III. 眼位異常と PMX2B (PHOX2B) 遺伝子

先天性斜視という表現型も、精神疾患と同じように多因子複雑遺伝形質であり、環境要因による発達攪乱の影響と同時に、同じタイプの斜視が同じ家系内に集積しやすいことなどから遺伝的要因の寄与が考えられている¹¹⁾。しかし、非症候群性斜視の遺伝的基盤については全く不明である。最近になって、メンデル遺伝形式をとる症候群性の斜視で責任遺伝子が判明したものが1つ報告された。それは、congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2 (CFEOM2) である。この疾患は常染色体優性に発症し、先天的に両眼の眼瞼下垂、眼球の運動制限、および斜視を伴う。病的には、動眼神経、滑車神経、外転神経の異常、そしてそ

れら神経が支配する外眼筋の異常が認められる。2001年に、Nakanoらによって原因遺伝子がホメオドメインをもつ転写因子のPMX2A (PHOX2A) であることが報告された¹²⁾。PMX2Aは、動眼神経、滑車神経の発生に関与すると共に、カテコールアミン細胞に発現されており、チロシン水酸化酵素遺伝子、ドーパミンベータ水酸化酵素遺伝子の発現を促進する¹³⁾。そこで我々は、斜視と統合失調症を合併したサンプルを用いて、PMX2A遺伝子のゲノム配列に多型がないかどうか検索を行った。PMX2A遺伝子は3つのエクソンからなり、それらエクソン、近傍のイントロンおよびプロモーター領域をスクリーニングしたが、有意な多型は見られなかった。

PMX2A遺伝子には、配列が非常に類似した相同遺伝子PMX2Bが存在する¹⁴⁾。PMX2Bには、ホメオドメインのC末側にアラニンが9個連なった部分(以下、Ala9と呼ぶ)と20個連なった部分(以下、Ala20と呼ぶ)があるが(図2)、それらはPMX2Aにはない。PMX2Bは、発現部位、機能の点でPMX2Aとほぼオーバーラップしている¹³⁾。PMX2Bの変異スクリーニングを行ったところ、多数の一塩基置換(SNP: single nucleotide polymorphism)の他、Ala20領域でアラニン残基が部分欠失したもの、およびアラニン長が伸長した多型が見つかった(図2)⁸⁾。これら多型のうち、

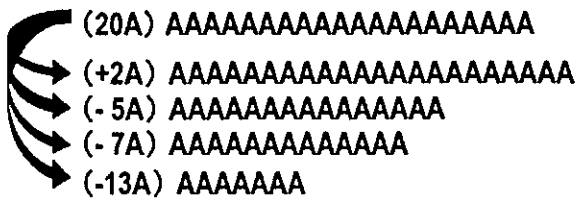
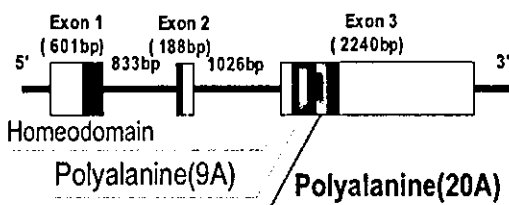


図2 PMX2Bの遺伝子およびタンパクの構造

PMX2Bは3つのエクソンからなり、タンパクの中にホメオドメイン、その下流にアラニンが9個連なった部分(9A)およびアラニンが20個連なった部分(20A)がある。20Aには、図のようなアラニン鎖長多型が見つかった。

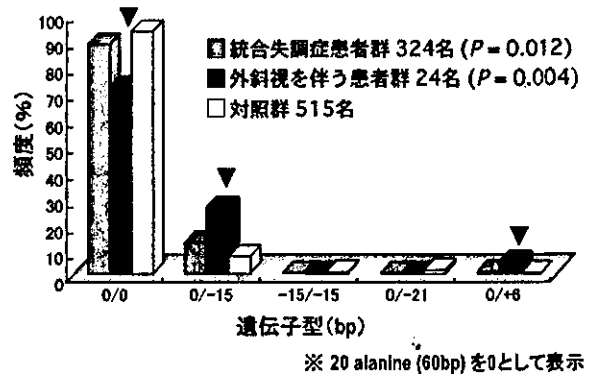


図3 PMX2B遺伝子アラニン鎖(Ala20)長変異の各群における頻度

野生型は統合失調症全体で低く、変異型(-15および+6)は統合失調症全体で高いが(P=0.012)、統合失調症の中でも外斜視を伴った群に限るとその傾向が顕著となる(P=0.004)(矢印)。

SNPはエクソン境界から離れたイントロン内や3'非翻訳領域にあるので、機能変化を引き起こす可能性は低いと考えられた。そこで、Ala20鎖長変異が斜視および統合失調症という表現型に関連するかどうか調べた。統合失調症群では、Ala20変異が恒常性外斜視に有意に関連していたが(P=0.029)、対照群では関連が認められなかった。これは、PMX2B遺伝子変異のみでは斜視を引き起こすのに十分ではないが、統合失調症感受性遺伝子あるいは統合失調症の発症脆弱性に関与する因子とPMX2B遺伝子変異が重なると、恒常性外斜視になる危険率が増すことを示唆していると想定される。また、PMX2B遺伝子変異は統合失調症全体の発症にも関連していたが、統合失調症を斜視を持つ群と持たない群に分けて解析すると、前者により強い関連を示すことが判明した(図3)。このことは、統合失調症と恒常性外斜視には共通する遺伝的基盤があり、その1つがPMX2B遺伝子のAla20鎖長変異である可能性が考えられる。

IV. PMX2B遺伝子アラニン鎖長変異の機能に及ぼす影響および多型の起源

PMX2B遺伝子のAla20鎖長変異は、統合失調症群で13%、対照群で8%と高頻度で存在する。また、遺伝子型分布はハーディ・ワインバークの平衡に乗っ

ており、生存への選択圧はかかっていないことが推測される。Ala20の長さが変化することで、機能的にどのような変化が生じるのかを検討してみた。PMX2Bは転写因子であるため、ドーパミンベータ水酸化酵素遺伝子のプロモーター配列にルシフェラーゼ遺伝子(レポーター遺伝子)をつないで、その転写活性を測定した。Ala20の部分を短縮および伸長すると、転写活性は有意に低下したが、短縮した場合、削った長さで減少した転写能力の間には特に相関は見られなかった(図4)⁸⁾。興味深いことに、アラニンを5残基伸長した場合(DNA塩基数で15bpに相当する)、活性が極端に低下した。つい最近、congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)という疾患で、PMX2B遺伝子のAla20鎖長が15bpおよびそれ以上伸長した例が報告されたが¹⁵⁾、CCHSというより重篤な表現型が、より大きな機能障害を起こす変異と関連していること

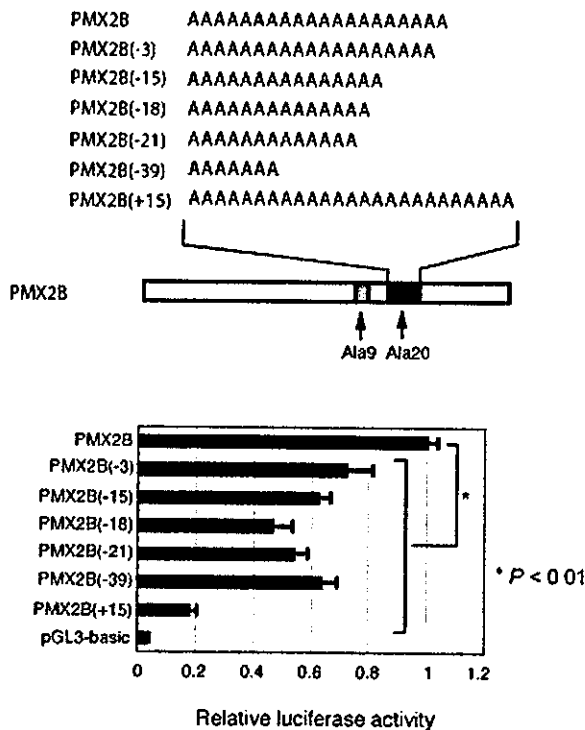


図4 PMX2B 遺伝子アラニン鎖長の変化が転写機能に及ぼす影響

上段に Ala20 の部分の長さを変えた PMX2B 遺伝子コンストラクト、下段にそれらコンストラクトがもつ転写活性を示してある。pGL3-basic はネガティブコントロールである。文献⁸⁾より引用。

は理解しやすい。なお、CCHSの原因としては呼吸中枢のカテコールアミン神経の異常が指摘されている。

一般に、アラニンがタンパク内で連続したものは転写因子に見られる。転写因子のアラニン鎖長変異は、PMX2B 遺伝子以外では非常に稀であり、そのような変異が一旦生じると、優性遺伝形式の重篤な表現型が現れるのが常である。また、アラニン鎖長変異は通常伸長であり、短縮ではない。そして、アラニン鎖長変異の生成機序としては、減数分裂時に生じる不等交差(de novo mutation)が原因であると考えられている¹⁶⁾。そこで、PMX2B 遺伝子のアラニン鎖長変異がどのようにして生じたのかをつぎのような角度から検討した。①まず、100家系以上で親子の遺伝子型を比べたところ、新たに生じた突然変異はなく、de novo mutationの可能性は考えにくいと思われた⁸⁾。②また、ゲノム上のPMX2B 遺伝子 Ala20 の部分で頻繁に不等交差を含めた組み替えがおこるのなら、Ala20の両側のSNP間には連鎖不平衡のギャップが生じる(両側が別々のハプロタイプブロックとなる)はずであるが、Ala20の両側のSNPを用いて各SNP間の連鎖不平衡を調べたところ、ギャップは全く検出されなかった。③C57LB/6, C3H/He マウスおよびそれらを交配したF1マウスの合計300匹を用いてPmx2b 遺伝子のAla20鎖長を調べたところ、すべてがアラニン20個であり、Ala20の変異はヒト特異的である可能性が示唆された。④ヒトPMX2B 遺伝子で見られた多型の系統樹解析をしたところ、Ala20の短縮変異は比較的古い時代に生じた可能性が示された。よって、PMX2B 遺伝子のAla20鎖長変異は、人類の歴史の中で太古に生じ、それが世代毎に安定して伝播し、現在人類の中に広く分布したものと考えられる⁸⁾。これは、ハンチントン舞踏病その他の神経変性疾患で見られるCAGトリプットリピートの変異とは対照的である。

表1に、PMX2B 遺伝子のアラニン鎖長増幅および短縮変異とそれ以外の転写因子のアラニン鎖長変異の特徴を比べた。表から分かるように、PMX2B 遺伝子のアラニン鎖長増幅変異とPMX2B 以外の転写因子遺伝子のアラニン鎖長変異はメンデル形質の基盤となり、PMX2B 遺伝子のアラニン鎖長短縮変異は非メンデル型複雑形質の分子基盤となっている。このよう

表1 転写因子のアラニン鎖長の変異

	PMX2B 以外の転写因子 PMX2B アラニン鎖伸長*	PMX2B アラニン鎖短縮
関連する遺伝形質	メンデル形質 (常染色体優性遺伝)	複雑遺伝形質 (非メンデル形質)
多型の頻度	まれ	コモン
多型の種類	アラニン挿入	アラニン欠失
表現型	重度の障害	軽度
浸透率 (変異の効果)	100%	不完全 (弱い)
変異の起源	減数分裂時の不等交差	太古

* アラニン 5 個以上の伸長

に、PMX2B 遺伝子アラニン鎖長変異はメンデル疾患と複雑遺伝疾患の両方にまたがる遺伝子多型であり、分子遺伝学的にも興味深い。

おわりに

本稿では、統合失調症を眼位の異常の有無で分類することによって genotype-phenotype correlation を検出したことを紹介した。今後も精神疾患の分子遺伝学的解析にあたっては、生物学的表現型 (中間表現型) を積極的に取り入れることにより、分子病理のヒントが得られるのではないかと期待する。

参考文献

- Owen MJ, et al : The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry* **9** : 14-27, 2004.
- Feinberg I : Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiat Res* **17** : 319-334, 1982.
- Weinberger DR : The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In *The Neurology of Schizophrenia*. Elsevier, Amsterdam 1986.
- Murray RM, Lewis S : Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J* **295** : 681-682, 1987.
- 南光進一郎 : 神経発達障害仮説. *精神経誌* **106** : 372-373, 2004.
- Waldrop MF, et al : Minor physical anomalies and behavior in preschool children. *Child Dev* **39**: 391-400, 1968.
- 丸尾敏夫, 久保田伸枝 : 斜視と眼球運動異常. 文光堂, 東京 2002.
- Toyota T, et al : Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in *PMX2B*. *Hum Mol Genet* **13** : 551-561, 2004.
- Nordlow W : Squint: the frequency of onset at different ages and the incidence of some associated defects in a Swedish population. *Acta Ophthalmol (Copenh)* **42** : 1015-1037, 1964.
- Ing M, Pang S : The racial distribution of strabismus. The 3rd Meeting of the International Strabismological Assn. pp.107-110, Grune & Stratton, New York, NY 1978.
- Paul TO, Hardage LK : The heritability of strabismus. *Ophthalmic Genet* **15** : 1-18, 1994.
- Nakano M, et al : Homozygous mutations in *ARIX (PHOX2A)* result in congenital fibrosis of the extraocular muscles type 2. *Nat Genet* **29** : 315-320, 2001.
- Pattyn A, et al : Expression and interactions of the two closely related homeobox genes *Phox2a* and *Phox2b* during neurogenesis. *Development* **124** : 4065-4075, 1997.
- Yokoyama M, et al : Genomic structure and functional characterization of *NBPhox (PMX2B)*, a homeodomain protein specific to catecholaminergic cells that is involved in second messenger-mediated transcriptional activation. *Genomics* **59** : 40-50, 1999.
- Amiel J, et al : Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* **33** : 459-461, 2003.
- Brown LY, Brown SA : Alanine tracts: the expanding story of human illness and trinucleotide repeats. *Trends Genet* **20** : 51-58, 2004.

マウスにおけるプレパルスイン ヒビションの遺伝学的解析

吉川武男* 渡邊明子* 豊田倫子* 石塚祐一*

KEY WORDS

- ・統合失調症
- ・sensory motor gating
- ・量的形質
- ・QTL
- ・遺伝率

SUMMARY

プレパルスインヒビション (prepulse inhibition : PPI) の減弱は、統合失調症をはじめいくつかの精神疾患で報告されており、PPI はげっ歯類でもヒトと同様のパラダイムで測定できるため、PPI を制御する遺伝子が動物で同定できれば、ヒト精神疾患の病態生理に関する重要な候補となる。われわれは、マウスを用いて量的形質制御遺伝子座 (quantitative trait loci : QTL) 解析によって、少なくとも6カ所の責任遺伝子座を検出した。これらの情報は、今後ヒトに応用され、精神疾患病態生理の解明に役立つことが期待される。

はじめに

プレパルスインヒビション (PPI) の概念、ヒト精神疾患のエンドフェノタイプとしての意義は、本特集・山田 (pp. 24-30) らの解説を参照されたい。本稿では、PPI を制御している遺伝子を探索するべく、マウスを用いた行動遺伝解析について述べる。実験動物を用いた PPI 制御遺伝子探索は、厳密な意味でゲノムワイドに系統的に調べた報告はまだないので、われわれの結果を中心に述べる。PPI は、通常 0~100% までの連続的な値を取りうる「量的な形質 (quantitative trait)」である。量的な形質を制御している遺伝子座 (責任遺伝子がのっている染色体領域) を求めるアプローチを、量的形質制御遺伝子座 (quantitative trait loci : QTL) 解析とよぶ¹⁾²⁾。図 1 に示すように、複雑遺伝形質 (ありふれた表現型) は複数の責任遺伝子および環境因子の影響

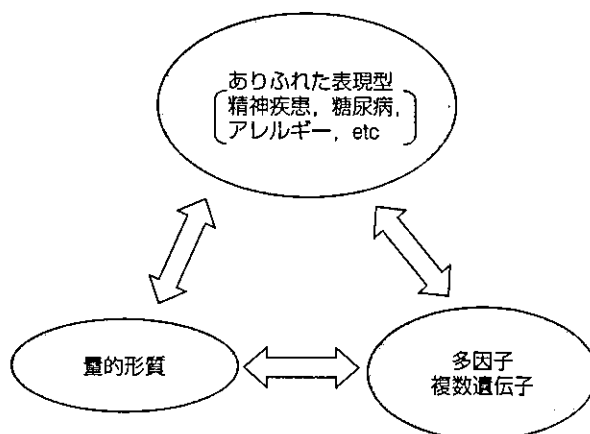


図 1. ありふれた表現型 (複雑遺伝形質), 量的形質, 多因子制御の関係 (筆者作成)

を受けており、それら表現型は通常、量的形質 (ある、なしではなく連続的な形質) を示す (たとえば糖尿病における血糖値、高血圧における血圧)。そして、各事象