

**Table 1** Substrate specificity of IMPA1 and IMPA2  
Summary of the dephosphorylation efficiency of IMPA1 and IMPA2 towards various substrates. None of the compounds show an equivalent efficiency in IMPA2 preparations comparable to IMPA1 preparations.

	compound	IMPA1	IMPA2		compound	IMPA1	IMPA2	
IP <sub>1</sub>	Inositol 1-P	+++++++	+	IP <sub>4</sub>	Inositol 1,2,3,6-P <sub>4</sub>	-	-	
	Inositol 2-P	-	-		Inositol 1,2,5,6-P <sub>4</sub>	-	-	
	Inositol 4-P	+++++++	++		Inositol 1,3,4,5-P <sub>4</sub>	-	-	
IP <sub>2</sub>	Inositol 1,4-P <sub>2</sub>	++	++	Inositol 1,3,5,6-P <sub>4</sub>	-	-		
	Inositol 1,5-P <sub>2</sub>	+/-	-	Inositol 1,3,4,6-P <sub>4</sub>	-	-		
	Inositol 3,4-P <sub>2</sub>	-	-	Inositol 1,4,5,6-P <sub>4</sub>	-	-		
	Inositol 4,5-P <sub>2</sub>	+	-	Inositol 3,4,5,6-P <sub>4</sub>	-	-		
IP <sub>3</sub>	Inositol 1,2,3-P <sub>3</sub>	-	-	IP <sub>5</sub>	Inositol 1,3,4,5,6-P <sub>5</sub>	-	-	
	Inositol 1,2,6-P <sub>3</sub>	-	-		Inositol 1,2,3,4,5-P <sub>5</sub>	-	-	
	Inositol 1,3,4-P <sub>3</sub>	-	-	IP <sub>6</sub>	Inositol 1,2,3,4,5,6-P <sub>6</sub>	-	-	
	Inositol 1,3,5-P <sub>3</sub>	-	-		Gluc.-P	Glucose 1-P	++++	++
	Inositol 1,3,6-P <sub>3</sub>	-	-			Glucose 6-P	++	-
	Inositol 1,4,5-P <sub>3</sub>	-	-	Fruc.-P	Fructose 1-P	++	-	
	Inositol 1,4,6-P <sub>3</sub>	-	-		Fructose 6-P	++	-	
	Inositol 1,5,6-P <sub>3</sub>	-	-	others	Fructose 1,6-P <sub>2</sub>	+	-	
	Inositol 2,4,5-P <sub>3</sub>	-	-		$\beta$ -glycero-phos.	+++++	++	
Inositol 3,4,5-P <sub>3</sub>	-	-	2'-AMP		+++++	++		

P) や inositol 4-phosphate (I 4-P) を効率よく脱リン酸化することが知られていること、IMPA2 は IMPA1 と高い相同性 (アミノ酸レベルで > 53 %) を示すことから、まず組み替え IMPA2 タンパク質の I 1-P 脱リン酸化活性を検討した。IMPA2 には、IMPA1 と比較すると弱いながらも活性が認められた (Fig. 3B)。IMPA1 において活性に必須であるアスパラギン酸が同定されているが、このアミノ酸は IMPA2 でも保存されている。IMPA2 のこの部位の変異体 (IMPA2 DN) 組み替え体は全く活性を示さない (Fig. 3C) ことから、IMPA2 が示す活性は、混入する何らかの脱リン酸化酵素によるものではなく、確かに IMPA2 そのものの活性を反映するものであると結論した。続いて I 1-P を用いてマグネシウムの感受性を検討した。IMPA2 は IMPA1 と同様マグネシウムイオン非存在下では全く活性を示さなかった。しかし濃度依存性は全く異なり、IMPA2 はより高濃度のマグネシウムを要求すること、IMPA1 が示す高濃度マグネシウム領域での酵素活性の抑制が見られないという特徴が

あった。

気分安定薬リチウムは IMPase を阻害し、酵生産物であるイノシトールを細胞内から枯渇させることで薬効を発揮するとする “inositol depletion” 仮説は現在でも有力である。いままでの報告と同じく、我々が動物培養細胞から精製した組み替え IMPA1 も、治療濃度のリチウムにより顕著に阻害された ( $IC_{50} = \sim 0.6$  mM)。一方で、IMPA2 は 20 mM リチウムの存在下でもほとんど阻害されなかった (Fig. 3D)。低マグネシウム濃度の条件下では、弱い阻害活性が認められた (マグネシウム濃度 0.35 mM で  $IC_{50} = \sim 13$  mM) (Fig. 3E)。

IMPA2 の I 1-P に対する酵素活性は、IMPA1 と比較すれば極めて弱い (比活性で  $\sim 1/50$ ) ことから、我々は IMPA2 は IMPA1 とは異なる基質に対するスペクトラムを示すのではないかと考え、各種イノシトールリン酸を初め、多くの基質候補をスクリーニングした。Table 1 に示したように、調べた 34 種の化合物の中には、IMPA1 が I 1-P を脱リン酸化するのと同様かそれ以上の効率で

IMPA2が脱リン酸化するものは発見できず、IMPA1が脱リン酸化するものに対して弱い活性を示すものがあつた。ただ一つの例外は、I 1,4-P<sub>2</sub>であり、IMPA2の脱リン酸化効率もIMPA1を用いた場合と同等であり、I 1-Pより効率良く脱リン酸化した。またイノシトールポリリン酸 (IP<sub>3</sub>, IP<sub>4</sub>, IP<sub>5</sub>, IP<sub>6</sub>) の中には、IMPA2により脱リン酸化されるものは見つからず、グルコース1リン酸 (Gluc.1-P),  $\beta$ -glycerophosphate, 2'-AMPなどIMPA1で脱リン酸化活性が報告されていた物質を弱く脱リン酸化した。

### 考 察

我々は本研究においてIMPA2が脱リン酸化酵素としての活性を持つことを初めて実験的に示した。IMPA2がリチウムの一次標的分子となり得るのかは非常に興味深い。I 1-Pを基質とした場合、マグネシウム濃度が極端に低い条件下では弱くリチウムにより阻害されるもの、生理学的マグネシウム濃度条件下 (約1 mM) では、治療濃度のリチウムでは阻害が限局的であることが今回の研究で明らかになった。最近、躁うつ病患者全体で見た場合の関連はないが、リチウムによる治療反応性がIMPA2の遺伝子多型と関連しているとする報告<sup>2)</sup>や、IMPA2のプロモター活性がリチウムにより抑制されることを培養細胞レベルで示す報告が相次いだ。我々の予備的な検討では、死後脳 (BA46) においてIMPA2 mRNAが対照群と比較して有意に上昇している (data not shown)。

IMPA2はいくつかの基質に対して酵素活性を示すが、IMPA1が示す活性と比較すると極めて弱い。これは、IMPA2の至適条件 (たとえば金属イオン要求性、至適pH、至適塩濃度、未知のcofactorなど) がIMPA1とは全く異なるためである可能性があるが、我々はIMPA2はIMPA1とは異なる未知の物質が真の生理基質ではないかと考え、現在精力的に検索している。I 3-P, I 5-P, I 6-Pなどのイノシトールモノリン酸には特に興味を持たれる。

リチウムイオンのIMPA1に対する作用機序は、基質-酵素複合体への相互作用によると言われており、実際リチウムの阻害効果は基質によって多少異なる挙動を示す。この観点からリチウムのIMPA2に

対する影響に関しても、真の生理基質を用いた検証が必要になるであろう。今後はこのような生化学的、酵素学的検討に加え、遺伝子改変動物、患者死後脳などを用いた多面的な解析を通じて、IMPA2と躁うつ病をはじめ各種疾患との関連を検討していく必要がある。

### 文 献

- 1) Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neutral and developmental activations of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*, 1989; 59: 411 - 9.
- 2) Dimitrova A, Milanova V, Krastev S, Nikolov I, Toncheva D, Owen MJ, Kirov G. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenomics J*, 2004; 1 - 7.
- 3) Kwon YU, Im J, Choi G, Kim YS, Choi KY, Chung SK. Synthesis of three enantiomeric pairs of scyllo-inositol phosphate and molecular interactions between all possible regioisomers of scyllo-inositol phosphate and inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003; 13: 2981 - 4.
- 4) Kwon YU, Lee C, Chung SK. Facile syntheses of all possible diastereomers of conduritol and various derivatives of inositol stereoisomers in high enantiopurity from myo-inositol. *J Org Chem*, 2002; 67: 3327 - 38.
- 5) Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, Iwasaki N, Ohta M, Nakahara S, Matsui A, Noguchi E, Arinami T. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*, 2004; 63: 1803 - 7.
- 6) Ohnishi T, Yamashita A, Kashima I, Schell T, Anders KR, Grimson A, Hachiya T, Hentze MW, Anderson P, Ohno S. Phosphorylation of hUPF1 induces formation of mRNA surveillance complexes containing hSMG-5 and hSMG-7. *Mol Cell*, 2003; 12: 1187 - 200.
- 7) Parthasarathy L, Vadnal RE, Ramesh TG, Shyamaladevi CS, Parthasarathy R. Myo-inositol monophosphatase from rat testes: purification and properties. *Arch Biochem Biophys*, 1993; 304: 94 - 101.
- 8) Sadakata T, Mizoguchi A, Sato Y, Katoh-Semba R, Fukuda M, Mikoshiba K, Furuichi T. The secretory granule-associated protein CAPS2 regulates neurotrophin release and cell survival. *J*

- Neurosci, 2004 ; 43 : 43 - 53.
- 9) Seelan RS, Parthasarathy LK, Parthasarathy RN. Lithium modulation of the human inositol monophosphatase 2 (IMPA2) promoter. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004 ; 324 : 1370 - 8.
  - 10) Sjöholt G, Ebstein RP, Lie RT, Berle JO, Mallet J, Deleuze JF, Levinson DF, Laurent C, Mujahed M, Bannoura I, Murad I, Molven A, and Steen VM. Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients : association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 2004 ; 9 : 621 - 9.
  - 11) Yamashita A, Ohnishi T, Kashima I, Taya Y, Ohno S. Human SMG-1, a novel phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase, associates with components of the mRNA surveillance complex and is involved in the regulation of nonsense-mediated mRNA decay. *Genes & Dev*, 2001 ; 15 : 2215 - 28.
  - 12) Yoshikawa T, Kikuchi M, Saito K, Watanabe A, Yamada K, Shibuya H, Nankai M, Kurumaji A, Hattori E, Ishiguro H, Shimizu H, Okubo Y, Toru M, Detera-Wadleigh SD. Evidence for association of the myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene with schizophrenia in Japanese samples. *Mol Psychiatry*, 2001 ; 6 : 202 - 10.
  - 13) Yoshikawa T, Padigaru M, Karkera JD, Sharma M, Berrettini WH, Esterling LE, Detera-Wadleigh SD. Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol Psychiatry*, 2000 ; 5 : 165 - 71.
  - 14) Yoshikawa T, Turner G, Esterling LE, Sanders AR, Detera-Wadleigh SD. A novel human myo-inositol monophosphatase gene, IMP.18p, maps to a susceptibility region for bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 1997 ; 2 : 393 - 7.

## ABSTRACT

### Functional analysis of the IMPA2 gene product

Tetsuo Ohnishi\*, Hisako Ohba\*, Tomomi Sato\*\*, Sung-Kee Chung\*\*\*, Yoshio Hirabayashi\*\*\*\*, Kazuo Yamada\*, Yoshimi Shigeno\*, Teiichi Furuichi\*\*, Takeo Yoshikawa\*

\*Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako-City, Saitama 351-0198, Japan. \*\*Laboratory for Molecular Neurogenesis, RIKEN Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako-City, Saitama 351-0198, Japan. \*\*\*Pohang University of Science and Technology, Pohang 790-784, South Korea. \*\*\*\*Hirabayashi Research Unit, RIKEN Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako-City, Saitama 351-0198, Japan.

IMPase (inositol monophosphatase) represents one possible target for the mood stabilizer, lithium. The IMPA1 gene codes for this enzyme, and it has a close homologue, IMPA2. IMPA2 is a suggested susceptibility gene for mental disorders such as bipolar disease and schizophrenia, however, little is known about its function.

In this study, we performed functional analyses of the IMPA2 gene product. *In situ* hybridization revealed that IMPA1 and IMPA2 transcripts have an overlapping expression pattern with characteristic differences in mouse brains. *In vivo*, recombinant IMPA2 forms a complex with itself, but not with IMPA1, suggesting that the IMPA2 homodimer but not the IMPA1/IMPA2 heterodimer may be present under physiological conditions. Next, we examined the enzymatic character of recombinant IMPA2. IMPA2 has a weak but apparent inositol monophosphatase activity, with a requirement for magnesium different to that of IMPA1. We are currently trying to identify specific substrates for IMPA2, but none tested so far are efficiently dephosphorylated by the recombinant enzyme. In summary, IMPA2 plays a functional role independent of IMPA1 *in vivo*.

(Ann. Rep. Mitsubishi Pharma Res. Found. 2005, 37 : 42 ~ 48)

## 統合失調症の治療抵抗性・難治性に関与する 候補遺伝子研究

糸川 昌成<sup>\*,\*\*</sup> 新井 誠<sup>\*</sup>  
 古川 愛造<sup>\*</sup> 小幡 菜々子<sup>\*</sup>  
 柴田 伸江<sup>\*</sup> 佐藤 加奈<sup>\*</sup>  
 太郎 良久美<sup>\*</sup> 吉田 有希<sup>\*</sup>  
 氏家 寛<sup>\*\*\*</sup> 曾良 一郎<sup>\*\*\*\*</sup>  
 吉川 武男<sup>\*\*</sup>

抄録：NCAM1 遺伝子の多型が解体型統合失調症と関連することを昨年度報告した。また抗精神病薬の代謝酵素である CYP2D6 の \*5, \*10 多型は、酵素活性を低下させるアジア人で代表的な多型であり、抗精神病薬の反応性に影響することが示唆されている。長期予後・治療抵抗性の観点から NCAM1 遺伝子の多型と CYP2D6 の \*5, \*10 多型と臨床像の関連を 121 例の症状固定した長期入院の統合失調症において検討した。CYP2D6 の genotype と維持投薬量、PANSS の間に関連は認められなかった。NCAM1 遺伝子の IVS6 + 32T > C において、risk allele C を持つ患者は持たない患者より維持投薬量が多く、PANSS が高い傾向が認められた。IVS6 + 32T > C の risk allele C を持つ患者において、維持投薬量と PANSS の間に有意な正の相関が認められ (Spearman  $\rho = 0.33$ ,  $P = 0.02$ )、特に女性患者で強い相関が認められた (Spearman  $\rho = 0.62$ ,  $P = 0.002$ )。

精神薬療研究年報 第37集：116～120, 2005

**Key words :** NCAM, CYP2D6, Non-responder, Polymorphism, Treatment-resistant

### はじめに

統合失調症の薬物療法も 50 年を過ぎ、治療抵抗性の問題が統合失調症治療の課題として残され、その解明と治療法の開発が待たれている。Kane ら<sup>①</sup> の治療抵抗性の基準 (2 系統・3 種以上の薬剤を chlorpromazine 換算 1000 mg/日投与して 6 週間

にわたり症状に改善がないもの) によれば、統合失調症の 13～22% が治療抵抗性であると報告されている。わが国でも、29% が治療抵抗性との報告があり<sup>②</sup>、治療抵抗性の病態解明は統合失調症の薬物療法における看過出来ない課題である。われわれは、NCAM1 遺伝子の多型が解体型統合失調症と関連し、リスクアレルを持つ患者が PANSS

\* 東京都精神医学総合研究所 統合失調症研究部門；〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2-1-8, \*\* 理化学研究所 分子精神科学研究チーム；〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1, \*\*\* 岡山大学大学院医歯学総合研究科 精神神経病態学教室；〒700-8530 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1, \*\*\*\* 東北大学大学院医学系研究科 神経科学講座精神神経生物学分野；〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

\* Department of Schizophrenia Research, Tokyo Institute of Psychiatry, 2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8585, Japan. \*\* Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako-city, Saitama 351-0198, Japan. \*\*\* Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama-city, Okayama 700-8558, Japan. \*\*\*\* Department of Neuroscience, Division of Psychobiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-city, Miyagi 980-8574, Japan.

で評価された陰性症状の複数の項目で有意に高い点を示したことを昨年度報告した。NCAMが統合失調症のリスクファクターであるだけでなく、慢性転帰に関与することが示唆されたことから、長期予後・治療抵抗性の観点から解析を行った。また抗精神病薬の代謝酵素であるCYP2D6の\*5,\*10多型は、酵素活性を低下させるアジア人で代表的な多型であり<sup>9)</sup>、抗精神病薬の反応性に影響する可能性が考えられることから\*5,\*10と精神症状、投薬量の関連を検討した。

### 対象と方法

対象は、DSM-IVで統合失調症と診断された121例（男性51例、女性70例、平均年齢51.5±11.4歳）。平均罹病期間は26.3±13.2年であり、慢性期の長期入院患者である。なお本研究は、東京都精神医学総合研究所、都立松沢病院の倫理委員会の承認を得て、被験者には研究の趣旨を文書で説明し、書面で同意を得られた症例を対象とした。採血時の精神症状をPANSSにより評価し、投薬内容をハロペリドール換算して遺伝子型と比較検討した。

末梢血リンパ球からフェノール・クロロフォルム法によりDNAを抽出した。Hersbergerら<sup>4)</sup>のmultiplex long PCR法によりCYP2D6\*5をgenotypeした（Fig. 1）。CYP2D6\*10とNCAM1遺伝子のIVS6 + 32T > Cの遺伝子型はPCR-direct sequence法により決定した<sup>1)</sup>。

### 結 果

対象における\*5と\*10のallele頻度は、それぞれ0.09, 0.41だった（Table 1）。\*5,\*10をmutant型としてまとめて解析したところ、遺伝子型間で一日服薬量、PANSSの得点に有意な差は認められなかった（Table 2）。また、一日服薬量とPANSSの得点の間に有意な相関は認められなかつ

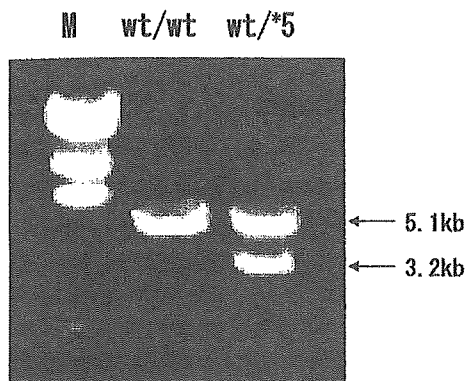


Fig. 1 PCR patterns of the \*5 polymorphism of CYP2D6 gene

Multiplex long PCR using Hershberger's method showed 5.1 kb band for wild-type and 3.2 kb band for \*5. M  $\lambda$  HindIII marker.

Table 1 Distribution of polymorphisms of the CYP2D6 gene

Genotype counts (frequency)					Allele counts (frequency)		
wt/wt	wt/*10	wt/*5	*10/*10	*10/*5	wt	*5	*10
26	47	12	18	8	111	20	91
(0.24)	(0.42)	(0.11)	(0.16)	(0.07)	(0.50)	(0.09)	(0.41)

Table 2 Clinical characteristics and polymorphisms of the CYP2D6 gene

	wt/wt	wt/mut	mut/mut	P <sup>b</sup>
Dose of medication (mg/day) <sup>a</sup>	21.4±3.2	25.4±2.5	22.4±2.6	0.58
PANSS	27.5±2.3	31.0±1.6	27.1±2.2	0.28
Correlation				
Spearman $\rho$	0.10	0.20	0.02	
P	0.31	0.08	0.46	

a) haloperidole equivalent

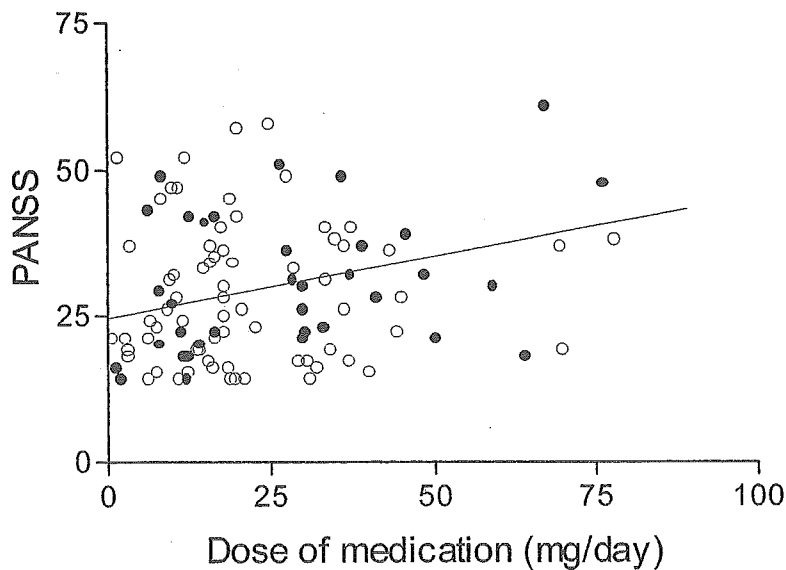
b) P value was calculated by using ANOVA

**Table 3** Clinical characteristics and IVS6+32T>C of the *NCAM1* gene

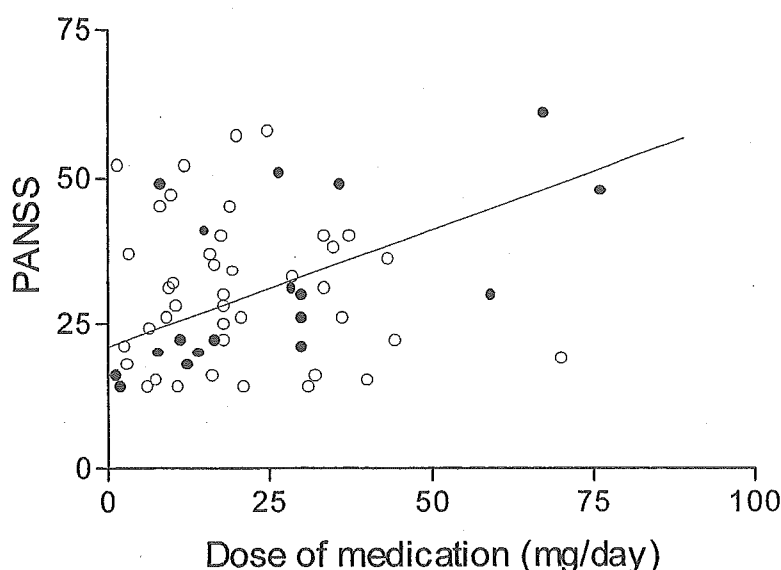
	T/T	T/C	CC	P <sup>b</sup>
Genotype counts (frequency)	78 (0.66)	39 (0.33)	2 (0.01)	
Dose of medication (mg/day) <sup>a</sup>	21.7±1.8	26.9±3.0	30.7±29.2	0.06
PANSS	28.4±1.1	31.2±1.5	22.0	0.08
Correlation				
Spearman $\rho$	-0.03	0.33		
P	0.82	0.02		
Male				
Genotype counts (frequency)	30 (0.59)	19 (0.37)	2 (0.04)	
Dose of medication (mg/day) <sup>a</sup>	22.9±3.2	27.8±3.9	30.7±29.2	0.16
PANSS	28.4±1.1	31.2±1.5	22.0	0.13
Correlation				
Spearman $\rho$	0.13	-0.11		
P	0.24	0.31		
Female				
Genotype counts (frequency)	48 (0.71)	19 (0.29)	0	
Dose of medication (mg/day) <sup>a</sup>	20.9±2.2	26.0±4.8		0.17
PANSS	30.2±1.8	31.6±3.4		0.13
Correlation				
Spearman $\rho$	0.01	0.62		
P	0.45	0.002		

a) haloperidole equivalent

b) P value was calculated by using t-test : TT vs TC + CC



**Fig. 2** Correlation between PANSS score and dose of neuroleptics in chronic schizophrenia. Dose of medication was calculated as haloperidol equivalent. Open circles represent patients with IVS6 + 32T/T and filled circles are schizophrenics carrying IVS6 + 32T/C. Patients with schizophrenia carrying IVS6 + 32C displayed significant correlation between dose of medication and PANSS (Spearman  $\rho = 0.33$ ,  $P = 0.02$ ).



**Fig. 3** Correlation between PANSS score and dose of neuroleptics in female schizophrenia. Dose of medication was calculated as haloperidol equivalent. Open circles represent patients with IVS6 + 32T/T and filled circles are schizophrenics carrying IVS6 + 32T/C. Female patients showed significant correlation between dose of medication and PANSS (Spearman  $\rho = 0.62$ ,  $P = 0.002$ ).

た。NCAM1 遺伝子の IVS6 + 32T > C では、対象の 33% に T/C, 2% に C/C を認めた (Table 3)。一日服薬量と PANSS の得点は、C allele を持つ患者で C allele を持たない患者より高い傾向が認められた ( $P = 0.06, 0.08$ )。また、TC の患者では一日服薬量と PANSS の得点の間に有意な正の相関が認められた (Table 3, Fig. 2)。男女に分けて解析したところ、男性においては、有意ではないものの一日投薬量、PANSS ともリスク群 (TC) で非リスク群より高い値を示したが、いずれの遺伝子型においても投薬量と PANSS の間に有意な相関は認められなかった。女性において、有意ではないものの一日投薬量、PANSS ともリスク群 (TC) で非リスク群より高い値を示し、TC において投薬量と PANSS の間に有意な正の相関が認められた (Table 3, Fig. 3)。

### 考 察

対象に認められた \*5, \*10 の allele 頻度がそれぞれ 0.09, 0.41 で、Bertilsson ら<sup>9)</sup>が報告したアジア人の 0.06, 0.51 の値に近かった。\*5, \*10 を mutant 型としてまとめた解析において、遺伝子型間で一日服薬量、PANSS の得点に有意な差は認められなかったが、対象のほぼ全例が多剤を服用し

ていて CYP2D6 に複雑な相互作用をもたらしていた可能性が考えられる。また、喫煙が CYP2D6 の活性に影響を及ぼすことも指摘されており<sup>7)</sup>、そうした因子も関与した可能性も考えられる。

NCAM1 遺伝子の IVS6 + 32T > C では、TC の患者では一日服薬量と PANSS の得点の間に有意な正の相関が認められた。これは、慢性期の維持投薬量が多いものほど PANSS の高い点で評価される症状が残存固定していることを反映しており、治療抵抗性を示唆している。昨年度われわれが報告した、C allele を持つ患者が複数の PANSS の項目で高い得点を示した結果とも一致する所見であると考えられる。

NCAM1 遺伝子の IVS6 + 32T > C を男女に分けて解析した結果、女性において TC を持つ患者で一日服薬量と PANSS の得点の間に有意な正の相関が認められたが、われわれは、IVS6 + 32T > C と統合失調症との関連に性差があることを報告しており<sup>2)</sup>、治療抵抗性との関連でも IVS6 + 32T > C において性差が存在した可能性が考えられた。

### 文 献

- 1) Arai M, Itokawa M, Yamada K, Toyota T, Arai

- M, Haga S, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Yoshikawa T. Association of neural cell adhesion molecule 1 gene polymorphisms with bipolar affective disorder in Japanese individuals. *Biol Psychiatry*, 2004 ; 55 : 804 - 10.
- 2) 新井 誠, 山田和男, 豊田倫子, 羽賀誠一, 氏家 寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男, 糸川昌成. 双極性障害および統合失調症における性差と神経細胞接着分子の関連研究. 脳と精神の医学 (印刷中).
  - 3) Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6 : clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2002 ; 53 : 111 - 22.
  - 4) Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, Hanseler E. Rapid detection of the CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, and CYP2D6\*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6\*5 allele by multiplex long PCR. *Clin Chem*, 2000 ; 46 : 1072 - 7.
  - 5) 稲垣 中, 八木剛平, 内村英幸. 治療抵抗性分裂病—その疫学と治療. *精神医学*, 1999 ; 41 : 570 - 6.
  - 6) Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*, 1988 ; 24 : 62 - 7.
  - 7) Ohara K, Tanabu S, Yoshida K, Ishibashi K, Ikemoto K, Shibuya H. Effects of smoking and cytochrome P450 2D6\*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003 ; 27 : 945 - 9.

## ABSTRACT

### Study on candidate genes involved in treatment-resistant of schizophrenia

Masanari Itokawa\*\*\*, Makoto Arai\*, Aizo Furukawa\*, Nanako Obata\*, Nobue Shibata\*, Kana Sato\*, Kumi Tarora\*, Yuuki Yoshida\*, Hiroshi Ujike\*\*\*, Ichiro Sora\*\*\*\*, Takeo Yoshikawa\*\*

\*Department of Schizophrenia Research, Tokyo Institute of Psychiatry, 2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8585, Japan. \*\*Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako-city, Saitama 351-0198, Japan. \*\*\*Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama-city, Okayama 700-8558, Japan. \*\*\*\*Department of Neuroscience, Division of Psychobiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-city, Miyagi 980-8574, Japan.

We previously reported that polymorphisms of the *NCAM1* gene were associated with disorganized schizophrenia. The \*5 and the \*10 of CYP2D6 are polymorphisms which reduce activity of the enzyme that metabolites neuroleptics. We analyzed SNP of the *NCAM1* gene and \*5 and \*10 of CYP2D6 using 121 chronic schizophrenics. \*5 or \*10 were not associated with dose of medication or PANSS. Schizophrenia with IVS6 + 32T > C of *NCAM1* showed tendency of high dose of medication and high score of PANSS. Patients with schizophrenia carrying IVS6 + 32T > C displayed significant correlation between dose of medication and PANSS (Spearman  $\rho = 0.33$ ,  $P = 0.02$ ). Female patients showed significant correlation between dose of medication and PANSS (Spearman  $\rho = 0.62$ ,  $P = 0.002$ ).

(Ann. Rep. Mitsubishi Pharma Res. Found. 2005, 37 : 116 ~ 120)



## A. 遺伝子診断 (genetic diagnosis)

(遺伝学的検査 genetic testing, 遺伝子検査 gene-based testing, 核酸検査 nucleic acid-based testing)

### IX. 特 論

## 統合失調症関連遺伝子

Susceptibility genes for schizophrenia

糸川昌成<sup>1</sup> 吉川武男<sup>2</sup>

**Key words** : 連鎖研究, 関連研究, 遺伝子多型, ドパミン, グルタミン酸

### はじめに

統合失調症は、幻覚、妄想、解体した思考などを主症状とする精神科の代表的疾患である。発病危険率は一般人口のおよそ100人に1人と頻度が高く、糖尿病や高血圧などと同様に‘ありふれた病気 (common disease)’である。かつては‘精神分裂病’と呼ばれていたが、2002年の日本精神神経学会総会で‘統合失調症’に改められた。双生児、養子研究などから、統合失調症に遺伝要因が関与することは明らかにされており、他のありふれた病気と同様に弱い効果の複数の遺伝子が関与すると予測されている。1990年代以降の分子生物学的研究により、複数の具体的な感受性遺伝子が突き止められつつある。

本稿では、それらの中から有望と考えられているものを紹介する。

### 1. 連鎖解析

これまでに20以上の全ゲノム解析が報告された。しかし、検出された連鎖座位は10を超える染色体にまたがり、また有望そうな結果であっても追試によって確認されないことも多かった。18の連鎖研究をまとめたメタ解析によ

り、8p, 13q, 22qが有意な感受性領域として浮かび上がった (Badner 2002)。20編の報告による別のメタ解析からは1q, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 14p, 19, 20q, 22qが有望な領域として抽出された (Lewis 2003)。こうした領域から、以下の3遺伝子が統合失調症と関連していると報告され研究が進められている。

#### a. Dystrobrevin 結合蛋白 (dysbindin) 遺伝子 (DTNBP1)

染色体6p21-25には、8つの連鎖研究が支持した3つの領域が含まれ、メタ解析でも6pは支持されている。Straubら<sup>3)</sup>は、アイルランドの270家系1,425人を用いて連鎖解析を行い、6p22の複数のSNPのうちdysbindin遺伝子のイントロンに位置するSNPがTDT (transmission disequilibrium test) で有意な関連を示し、dysbindin遺伝子の領域で連なり合う複数のhaplotypeで関連が得られた。追試では、関連を否定するものもあるが (Morris 2003)、支持する報告が6つのグループから発表されている。白人では関連するが黒人では関連しない (Funke 2004)、スウェーデンのサンプルでは関連するがドイツとポーランドのサンプルでは関連しない (Van Den Bogaert 2003) など、民族差の存在を示唆する報告もある。支持する報告間で、関連を示

<sup>1</sup>Masanari Itokawa: Schizophrenia Research Team, Schizophrenia Project, Tokyo Institute of Psychiatry 東京都精神医学総合研究所 統合失調症プロジェクト 統合失調症研究チーム <sup>2</sup>Takeo Yoshikawa: Laboratory for Molecular Psychiatry, Brain Science Institute, RIKEN 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

す SNP や haplotype が異なっている。

DTNBP1 は dystrophin 蛋白複合体の一つで、脳内の PSD (postsynaptic densities) 蛋白と相互作用をして NMDA 受容体の活性を調節している。なお、著者らも *DTNBP1* の haplotype 解析を行ってきたが、これまで統合失調症との関連が指摘されてきた haplotype は日本人にはほとんど存在せず、日本人統合失調症では本遺伝子は病因的意味をもたないと考えられた(未発表)。

#### b. Neuregulin 1 遺伝子 (*NRG1*)

染色体 8p は、5つの人種にわたって4つのグループから連鎖が報告されていた。また、上述の2つのメタ解析では一致して8pを支持している。Stefanssonら<sup>2)</sup>は、アイスランドの110例の患者を含む33家系を用いて連鎖解析を行い感受性領域を絞り込んだ結果、*NRG1*を含む範囲に展開する2種類のhaplotypeで関連が得られた。Stefanssonらは、スコットランドのサンプルでも同じ結果を確認している(Stefansson 2003)。その後、中国、北ヨーロッパ、アイルランド、スコットランドのサンプルで関連を支持する追試が6編発表された。ここでも、報告によってSNPやhaplotypeが異なっている。日本、中国、アイルランドのサンプルで関連を否定する報告も3編発表された。

neuregulin 1 は、NMDA 受容体の発現や活性の調節に関与してグルタミン酸神経のシグナル伝達を調整している。また、シナプス形成にも関与して中枢神経系の発達にも影響を与えている。

#### c. G72 遺伝子

染色体 13q22-34 も3つのグループが連鎖を報告しており、メタ解析でも13qは支持された。Chumakovら<sup>3)</sup>は、フランス系カナダ人のサンプルを用いて13q34から5Mbにわたる191のSNPによる関連地図を作成した。その結果、統合失調症と関連を示すSNPの連続する領域が検出され、そこからG72とG30遺伝子が同定された。G72とG30はオーバーラップし合って互いに逆向きにコードされているが、発現解析からG72のみが検出された。yeast two hybrid 法によりG72はD-amino acid oxidase(DAAO)

と相互作用することが判明した。DAAOはD-serineを酸化し、D-serineはNMDA受容体を活性化する。

追試では、関連を否定するものが3つ、関連を支持するものが5つのグループから発表されている。

## 2. 関連研究・相関研究

統合失調症の関連研究では、これまでに検討された遺伝子の数は3桁に及ぶ。しかし、多くの遺伝子は追試によって結果が常に支持されるとはかぎらなかった。オッズ比が小さいため、関連の有無を確定するには1,000単位のサンプル数が必要でありメタ解析が行われている。メタ解析で関連が確認された遺伝子はまだ以下の4つにとどまっている。

#### a. Catechol O-methyltransferase 遺伝子 (*COMT*)

Val158/108Met多型が同定され、Met型はVal型の1/4の活性であることが明らかにされている。COMTはドパミンの代謝酵素の一つである。患者・対照の総計5,000人規模のメタ解析では、有意な関連は認められなかった(Glatt 2003)。Val型とMet型がアフリカ系人種と白人では1:1なのに対し、アジア人では7:3と人種差が認められ、白人サンプルでは関連は有意ではないもののオッズ比がアジア人のサンプルより高い。また、5グループのTDTに関するメタ解析では、白人のサンプルでのみ有意な関連が認められた。

#### b. Serotonin 2A receptor 遺伝子 (*HTR2A*)

T102C多型はexon 1の同義置換だが、死後脳研究でC型の受容体発現がT型受容体より20%低いという報告がある(Polesskaya 2002)。1997年に発表されたヨーロッパの患者・対照総計3,000例規模のメタ解析では、オッズ比1.18の有意な関連を認めた。2004年にアジアのサンプルも含めた31報告の総計9,000例規模のメタ解析では、ヨーロッパサンプルとアジア人で遺伝的異質性が認められ、ヨーロッパ人のみでオッズ比1.2の有意な関連が認められたが、アジア人では有意な関連は認められなかった。

### c. Dopamine D2 receptor 遺伝子 (*DRD2*)

著者らは、*DRD2* に Ser311Cys 多型を同定し (Itokawa 1993), 統合失調症との関連を報告し (Arimami 1994), Cys311 型受容体が受容体の脱感受性に機能低下をもたらすことを明らかにした (Itokawa 1996). 患者・対照で総計 9,000 例規模のメタ解析が 2 つ報告され, どちらの解析でもオッズ比 1.4 の有意な関連が確認された (Glatt 2003, Jonsson 2003). また, 白人とアジア人に遺伝的異質性はなく, どちらの人種でも関連は有意だった. 現在までのところ, メタ解析によって両人種でもともに関連が確かめられた唯一の多型である.

### d. Dopamine D3 receptor 遺伝子 (*DRD3*)

Ser9Gly 多型のホモ接合体が統合失調症で有意に多いとする報告が追試されている. *in vitro* の実験で, Gly のホモ接合体では受容体のドパミンへの親和性が他の遺伝子型受容体に比べて強いことが報告された. 5,000 人規模のメタ解析では, ホモ接合体がアフリカ系人種と白人で有意に統合失調症で多いと報告された (Williams 1998, Dubertret 1998). しかし, その後の 11,000 人規模のメタ解析では関連は否定され, 白人に限っても関連は認められなかった.

## 3. 細胞遺伝学的研究

### a. 染色体 1q と 11q の均衡転座

スコットランドの 77 人からなる大家系で 34 人が均衡転座 t(1:11)(q42.1, q14.3) をもち, 転座保有者中 16 人が統合失調症を含む精神疾患に罹患していたが, 転座非保有者からは 5 人しか罹患者が確認されなかった. 1q42 から転座によって断裂された未知の遺伝子 *DISC1* (Disrupted In Schizophrenia 1) が同定された (Millar 2000). yeast two hybrid 法によって *DISC1* が各種の細胞骨格の関連因子と相互作用があることが確認された (Ozeki 2003, Morris 2003). スコットランドの家系でみられた C 末側を欠損させた *DISC1* は, 培養神経細胞の神経突起の成長を阻害した.

1q は連鎖研究のメタ解析でも支持されている. *DISC1* の haplotype と統合失調症の関連が

2 つのグループから報告されている (Hennan 2003, Hodgkinson 2004). 著者らも, *DISC1* の promoter 領域の多型が関連することを見いだしたが, 独立した別のサンプルセットで確認できなかった (Kockelkorn 2004). また, *DISC1* と相互作用のある *FEZ1* が関連することを報告した (Yamada 2004).

### b. 染色体 22q11 の欠失

22q11 領域の 1-3 Mb の欠失は, 顔面や心臓の奇形を伴う VCFS (velo-cardio-facial syndrome) を発症させる. VCFS の 20-30% が統合失調症を含む精神疾患を発症することから, この領域に感受性遺伝子が存在すると考えられている. また, 22q も連鎖研究のメタ解析で支持されている. 欠失領域にはおよそ 30 の遺伝子が存在するが, 関連研究で注目されている *COMT* もその一つである. この領域にある proline dehydrogenase 遺伝子 (*PRODH*) の haplotype の関連が報告された (Liu 2002). 2 つの haplotype が関連するとの追試があるが, 関連を否定する報告が 4 つのグループから発表されている.

## 4. 遺伝子改変動物による感受性遺伝子の同定

### a. Calcineurin A $\beta$ subunit 遺伝子 (*PPP3CC*)

calcineurin (CaN) のノックアウトマウスが自発運動量の亢進, 社会行動の減少, PPI (pre-pulse inhibition) の障害など統合失調症関連の行動異常を示した (Miyakawa 2003). ノックアウトマウスでは NMDA 受容体を介した海馬の長期抑制が低下しており, CaN のグルタミン酸神経系への機能的関連が示唆された. 興味深いことに CaN の 4 つのサブユニット, 7 つの結合蛋白, 5 つの共役蛋白が, これまでに連鎖が示唆された染色体座位に一致して存在していた. その中で *PPP3CC* が TDT で統合失調症と有意な関連を示した (Gerber 2003). 著者らも, CaN 関連遺伝子を日本人統合失調症で網羅的に調べており, 染色体 8p 上の CaN 関連遺伝子の関与を確認している (未発表).

## 5. 蛋白質・遺伝子発現解析

### a. V-AKT murine thymoma viral oncogene homolog 1 遺伝子 (*AKT1*)

Emamian ら<sup>4)</sup>は、統合失調症の病態における protein kinase やリン酸化の障害を疑って、28 人ずつの患者・対照の cell line を用いてシナプス形成に関連した各種 kinase の蛋白発現を比較した。その結果、AKT1 の低下を同定し、死後脳でも低下を確かめた。また、患者では AKT1 の基質である GSK3 $\beta$  のリン酸化も低下していた。更に、*AKT1* の haplotype が有意な関連を示し、risk haplotype の cell line で AKT1 が低下することも突き止めた。*Akt1* のノックアウトマウスでは、覚せい剤である amphetamine の投与で PPI が障害され、治療薬である haloperidol の投与で GSK3 $\beta$  のリン酸化が回復した。現在までに、AKT1 の関連を支持する報告と否定する報告が 1 編ずつ発表されている。

### b. Regulator of G protein signaling 4 遺伝子 (*RGS4*)

6 例ずつの患者・対照脳を用いたマイクロアレイの検討で 7,800 種類の遺伝子の中から、*RGS4* が一致して患者で低下していることが確かめられた (Mirnics 2001)。*RGS4* は、G 蛋白質の制御を通じてドパミン受容体機能を調節して

いる。現在までに、関連を支持する報告が 4 つのグループから発表されている。

## おわりに

ドパミン神経系の機能亢進、グルタミン酸神経系の機能低下、神経発達異常は、30 年以上前から統合失調症の 3 大病因仮説として唱えられてきた。本稿で紹介した有望と考えられている感受性遺伝子は、期せずしてこれら仮説のいずれかに当てはまる。殊にグルタミン酸関連遺伝子はドパミン仮説を越える仮説を提供するとして注目されている。著者らも、NMDA 受容体 2A サブユニット遺伝子 (*GRIN2A*) のプロモーター領域に、転写活性に影響する機能性多型を同定し、統合失調症との関連を見いだした (Itokawa 2003, Iwayama-Shigeno 2005)。

中枢神経系の機能性疾患では最も手強いと考えられてきた統合失調症において、具体的な遺伝子が有望な証拠とともに複数突き止められてきたのは、ここ数年のことである。今後メタ解析などにより、更に多くの感受性遺伝子が確かなものとされてゆくだろう。また、それら複数の遺伝子の相互作用や病態に果たす役割も近いうちに明らかにされ、診断や治療法の開発へ実用的な知見を提供できる日もそう遠くないと考えられる。

## ■ 文 献

- 1) Straub RE, et al: 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.
- 2) Stefansson H, et al: Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71: 877-892, 2002.
- 3) Chumakov I, et al: Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 13675-13680, 2002.
- 4) Emamian ES, et al: Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet* 36: 131-137, 2004.

# 統合失調症のグルタミン酸低下仮説

糸川 昌成 吉川 武男

## ■ はじめに

統合失調症は、幻覚や妄想を主症状とし、再発しやすく慢性に経過するうちに感情の平板化や意欲の低下などが見られる精神疾患である。生涯有病率は100人に1人と頻度が高く、気分障害とならぶ精神科の代表的疾患である。はっきりとした原因は未だ不明の難病であるが、病態におけるグルタミン酸神経の機能低下を示唆する証拠が様々な方面の研究から得られてきた。

統合失調症におけるグルタミン酸神経の異常を最初に唱えたのは、Ulm大学のKimらで1980年のことである<sup>1)</sup>。Kimらは、髄液中のグルタミン酸濃度を統合失調症20例と対照44例で調べ、患者で対照のおよそ半分まで減少していることを報告した。20例の患者のうち、抗精神病薬を服用していなかった2例でも減少していたことから、投薬の影響ではなく病態に基づく変化と考えた。彼らは統合失調症の病態として、ドーパミン神経の過活動によってグルタミン酸神経の抑制が亢進しているか、あるいはグルタミン酸神経の機能不全によってグルタミン酸の放出が低下していると仮定し、統合失調症のグルタミン酸低下仮説を提唱した。しかし、その後の研究で同様の髄液所見は追認されなかった<sup>2)</sup>。

現在のグルタミン酸低下仮説の中心的根拠は、フェンサイクリジンが統合失調症に酷似した精神症状を惹起する点におかれている。フェンサイクリジンは、1958年に解離性麻酔薬として開発されたが、副作用として幻覚や妄想などの精神症状が報告され臨床応用は断念された。しかし、1970年代に米国で乱用薬物として市中に出回り社会問題となった。1983年に、フェンサイクリジンがNMDA受容体を非競合的に阻害することが発見された<sup>3)</sup>のを皮切りに、フェンサイクリジンとグルタミン酸神経系との関連が次々と報

告された。1987年にJavittがそれらをまとめ、フェンサイクリジンがNMDA受容体を阻害してグルタミン酸神経の機能低下を来たすが、これと類似の病態が統合失調症で起こっているとし、現在のグルタミン酸低下仮説の骨格を作った<sup>4)</sup>。Javittの提言以来20年間で、様々な方面の研究がこの仮説を支持する証拠を提示している。

## 遺伝子改変動物

NMDA受容体の遺伝子改変動物では、R1( $\epsilon$ 1)サブユニットと2A( $\epsilon$ 1)サブユニットで統合失調症関連の行動異常が報告されている。 $\epsilon$ 1サブユニットのノックアウトマウスは、哺乳反射に障害があるため生後10~20時間で死亡する。そこで、Mohnらは、遺伝子改変により $\epsilon$ 1サブユニットの発現レベルを5%まで減少させたマウスを作成し、成獣まで飼育して解析した<sup>5)</sup>。このマウスは、自発運動量の亢進、常同行動、社会行動の障害など、統合失調症に関連するとされる異常行動を示した。自発運動量の亢進と常同行動は、統合失調症の治療薬であるhaloperidolとclozapineによって改善された。

$\epsilon$ 1サブユニットのノックアウトマウスは自発運動量の亢進を示し、この異常行動はhaloperidolやresperidonの投与によって改善された<sup>6)</sup>。統合失調症ではドーパミン神経機能の亢進が仮定されているが、このマウスもNMDA刺激による線条体からのドーパミン遊離が亢進していた。また、近年開発された非定型抗精神病薬はドーパミン受容体とセロトニン受容体の双方に親和性があるが、このマウスの死後脳解析からドーパミンとセロトニンの代謝回転が上昇していることが判明した。

## 死後脳研究

[<sup>3</sup>H]-MK 801, [<sup>3</sup>H]-TCP, [<sup>3</sup>H]-glycineを用いて死後脳のNMDA受容体密度を測定した研究では、被殻、上側頭回、眼窩皮質、前運動野などにおいて統合失調症で対照より受容体密度が増加していることが報告されている<sup>7,8)</sup>。脳内各部位でのグルタミン酸含量とNMDA受容体密度が負

いとかわ まさなり 東京都精神医学総合研究所/統合失調症研究チーム  
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  
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

	遺伝子	多型またはハプロタイプ	結果	報告者	報告年	
AMPA 型	<i>GluR3</i>	SNP 4 <sup>a)</sup>	$P=0.011$	Fujii ら	2003	
	<i>GluR4</i>	SNP 4-5 <sup>b)</sup>	$P=0.029$	Makino ら	2003	
	<i>GluR4</i>	SNP 3-4-5 <sup>b)</sup>	$P=0.043$	Makino ら	2003	
	<i>GluR4</i>	SNP 3, 4, 5 <sup>b)</sup>	否定	Guo ら	2004	
カイニン酸型	<i>GluR5</i>	連鎖解析	否定	Chen ら	1997	
	<i>GluR5</i>		否定	Shibata ら	2001	
	<i>GluR6</i>	連鎖解析	否定	Chen ら	1996	
	<i>GluR6</i>		否定	Shibata ら	2002	
	<i>GluR6</i>	SNP 3 <sup>d)</sup>	$P=0.03$	Bah ら	2004	
		SNP 1-2-3, 1-2-3-4 <sup>d)</sup>	$P=0.05, 0.03$			
イオンチャンネル結合型	<i>GluR7</i>	928 T>G	$P=0.010$	Begni ら	2002	
	<i>GluR7</i>		否定	Lai ら	2005	
	NMDA 型	<i>NR1</i>		否定	Sakurai ら	2000
		<i>NR1</i>		否定	Williams ら	2002
	<i>NR1</i>		否定	Tani ら	2002	
	<i>NR1</i>	IVS 10-17 C>GTAA	否定	Hammond ら	2002	
	<i>NR1</i>		否定	Hung ら	2002	
	<i>NR1</i>	1001 G>C	$P=0.0085$	Begni ら	2003	
	<i>NR1</i>		否定	Martucci ら	2003	
	<i>NR1</i>		否定	Paus ら	2004	
	<i>NR2A</i>	-679(GT)n	$P=0.05$	Itokawa ら	2003	
	<i>NR2A</i>	-679(GT)n	$P=0.011$	Iwayama-Shigeno ら	2005	
	<i>NR2B</i>	2664 C>T	否定	Nishiguchi ら	2000	
	<i>NR2B</i>	366 C>G	$P=0.04$	Ohtsuki ら	2001	
	<i>NR2B</i>	2664 C>T	肯定(clozapine の効果)	Hong ら	2001	
	<i>NR2B</i>	-200 T>G	$P=0.016$	Miyatake ら	2002	
	<i>NR2B</i>		否定	Williams ら	2002	
	<i>NR2B</i>	2664 C>T	肯定(clozapine の効果)	Chiu ら	2003	
	<i>NR2B</i>	rs 890	$P=0.04$	Maria ら	2004	
	<i>NR2C</i>		否定	Williams ら	2002	
<i>NR2D</i>		否定	Williams ら	2002		
代謝調節型	<i>mGluR2</i>		否定	Joo ら	2001	
	<i>mGluR3</i>	1131 C>T	$P=0.002$	Marti ら	2002	
	<i>mGluR3</i>	hCV 11245628	$P=0.02$	Eagan ら	2004	
	<i>mGluR3</i>		肯定(EAAT 2 の発現量)			
	<i>mGluR3</i>		否定	Norton ら	2005	
	<i>mGluR3</i>	rs 2299225	$P=0.029$	Chen ら	2005	
	<i>mGluR3</i>	rs 274622	肯定(olanzapine の効果)	Bishop ら	2005	
	<i>mGluR4</i>		否定	Ohtsuki ら	2001	
	<i>mGluR7</i>	1536 A>T	否定	Bray ら	2000	
	<i>mGluR7</i>	1536 A>T	否定	Bolonna ら	2001	
	<i>mGluR8</i>	-2846 C>T	否定	Bolonna ら	2001	
	<i>mGluR8</i>	SNP 18, 19 <sup>d)</sup>	$P=0.012, 0.012$	Takaki ら	2004	
	SNP 5-6, 4-5-6, 5-6-7 <sup>d)</sup>	$P=0.0004, 0.0075, 0.0011$				

a) SNP 4=rs 1468412

b) SNP 3=rs 609239, SNP 4=rs 641574, SNP 5=rs 659840

c) SNP 18=rs 2237748, SNP 19=rs 2299472

d) SNP 1=rs 6922753, SNP 2=rs 2227281, SNP 3=rs 2227283, SNP 4=rs 2235076

の相関を示したことから、これら受容体密度の増加はプレシナプスでのグルタミン酸神経の低活動を代償した可能性が示唆された。これは、Kim らが最初に唱えたタイプのグルタミン酸仮説を支持している。また、髄液中のグルタミン酸濃度と BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) の得点 (得点が高いほど症状が重症) および特に思考障害のスコアが有意に負の相関を示したという報告や、BPRS の陽性症状の得点および特に幻聴のスコアで有意な負の相関を認めたという報告がある。

一方で、ポストシナプスレベルでの機能低下を示唆する

報告も多数ある。mRNA を定量した研究では、海馬の CA 1-3, 歯状回, 海馬台の様々な部位で, NR 1, GluR 1, GluR 2, KA 2 が低下していると報告されている<sup>9)</sup>。

### 候補遺伝子研究

候補遺伝子を解析して DNA の個人差 (多型) を同定し、患者群と健常対照群で多型の頻度を比較して有意な頻度差があった場合、多型が病態に関与していると解釈する研究が関連研究である。グルタミン酸低下仮説に基づいて、各種のグルタミン酸受容体が候補遺伝子として選ばれ関連研究が行われている (表)。統合失調症の関連研究は 1990 年代初頭から盛んに行われてきたが、グルタミン酸受容体が解析されだしたのは今世紀に入ってからで歴史が浅い。およそ 10 年の統合失調症の関連研究全体からは十分な数の追試が行われ、それら複数の報告を合わせて 1000 の単位の患者群と対照群を比較するメタ解析が行われている。メタ解析の結果、関連が確実であるとされた遺伝子多型も出始めているが、グルタミン酸受容体ではまだ追認も十分なされておらず、メタ解析ができるほどの報告が出そろっていない。

NMDA 受容体は、フェンサイクリジンの作用部位であるだけに比較的多く解析されている。特に、受容体に必須な R 1 サブユニットが繰り返し検討されてきたが、否定的な報告が多い。むしろ、R 2 サブユニットに関連を肯定する報告が散見される。我々も、NMDA 受容体 2 A サブユニット遺伝子 (*NR2A*) の 5' 上流領域に GT 繰り返し配列の多型を同定した<sup>10)</sup>。この多型について 672 名の統合失調症と 686 名の対照を用いて関連研究を行った結果、繰り返し数の大きい多型が患者群で高い頻度で見られ、有意に統合失調症と関連していた<sup>11)</sup>。この多型を含む 5' 上流領域を *in vitro* で転写活性を測定したところ、繰り返し数に比例して転写活性が抑制された。21 例の死後脳を用いて [<sup>3</sup>H]-MK 801 結合によって NMDA 受容体密度を測定した結果、受容体密度は GT の繰り返し数と

有意な負の相関を示した。73例の慢性期で症状固定した統合失調症を、PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)で重症度を評価したところ、重症度と繰り返し数の間に有意な正の相関を認めた<sup>11)</sup>。ちなみに我々は双極性気分障害でも *NR2A* 遺伝子を解析したが、関連は検出できなかった<sup>12)</sup>。

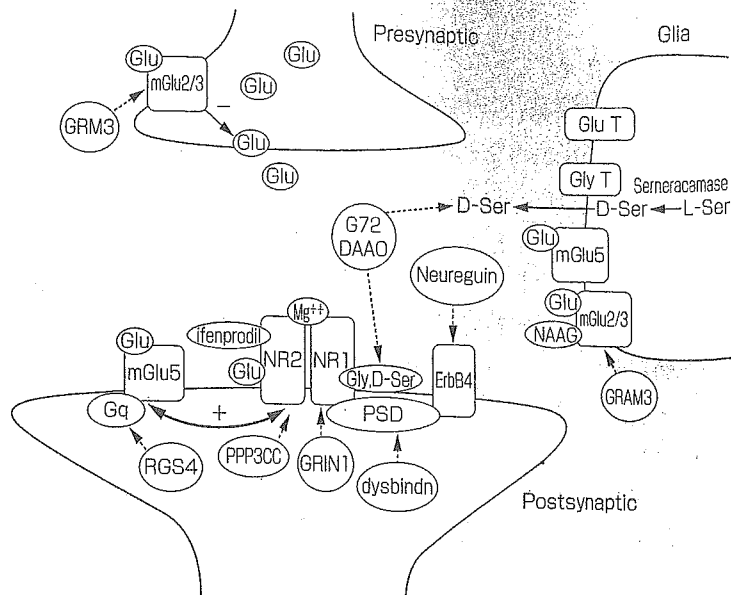
### 連鎖解析などで同定された遺伝子

近年、連鎖解析で連鎖が示唆された染色体領域から同定された遺伝子や、遺伝子改変動物の解析から同定された遺伝子などが、それぞれグルタミン酸神経の機能に何らかの形で関与していることが判明した(図)。

複数の施設から連鎖が報告されていた染色体 8 p 12-21 から neuregulin-1(*NRG1*)が同定され、ハプロタイプ解析により統合失調症との関連が示された<sup>13)</sup>。*NRG1*は、NMDA 受容体を含む神経伝達物質受容体の発現や活性化に影響している。*NRG1*と *NRG1* 受容体遺伝子である *Erb4* のノックアウトマウスのヘテロ接合体では、自発運動量の亢進や統合失調症で障害される PPI(prepulse inhibition)が障害され、*NRG1*のヘテロ接合体では NMDA 受容体密度が 16%低下していた<sup>13)</sup>。

染色体 6 p 21-24 も、繰り返し連鎖が報告されていた座位であるが、ここから、dystrobrevin-binding protein 1(*dysbindin*, *DTNBPI*)が同定され、ハプロタイプが有意に統合失調症と関連していた<sup>14)</sup>。*DTNBPI*は dystrophin 蛋白複合体の一つで、脳内の PSD(postsynaptic densities)蛋白と相互作用して NMDA 受容体の活性を調節している。なお、我々も *DTNBPI* のハプロタイプ解析を行ってきたが、これまで統合失調症との関連が指摘されてきたハプロタイプは日本人にはほとんど存在せず、日本人統合失調症では本遺伝子は病因的意味を持たないと考えられた(未発表)。

染色体 13 q 22-34 も複数の施設から連鎖が報告されていたが、この領域から *G72* 遺伝子が同定され、統合失調症との関連も確認された<sup>15)</sup>。Yeast two hybrid 法により、*G72* は D-amino acid oxidase(DAO)と相互作用することが判明した。DAO は D-serine の酸化酵素であるが、D-serine は脳内に内在している<sup>16)</sup>、NMDA 受容体をアロステリックに活性化する。かつて、D-serine の不足が統合失調症で予測され、D-serine の患者への投与が試みられ統合失調症の症状が改善したと報告されたことがある。実際に、統合失調症で血清中 D-serine が対照より減少していることも報告された<sup>17)</sup>。D-serine は、グリア細胞内で serine



統合失調症の関連遺伝子とグルタミン酸神経系の関係 (Moghaddam B. Neuron. 2003; 40: 881-4 より改変)

racemase(SRR)によって L-serine から転換されて合成されるが、我々は serine racemase の遺伝子解析を行い 4 種類のアイソフォームを同定した<sup>18)</sup>。570 例の統合失調症と同数の健常対照および、124 の家系サンプルを用いて *SRR* と *DAO* 遺伝子の関連を解析したが、有意な関連は認められなかった。50 例の統合失調症と 52 例の健常対照の血清中の D-serine 濃度を測定したところ、統合失調症で対照より有意な減少を認めた。しかし、D-serine 濃度と *SRR* および *DAO* 遺伝子型の間に関連は認められなかった<sup>18)</sup>。

Calcineurin(CN)のノックアウトマウスで、自発運動量の増大、社会性行動の減少、PPI の障害などの行動異常が認められた<sup>19)</sup>。その結果に基づいて、ヒト DNA の遺伝子解析を行って、連鎖座位である染色体 8 p 21.3 にコードされている *PPP3CC* (calcineurin A  $\gamma$  subunit)が統合失調症と有意に関連していた。我々も、CN 関連遺伝子を日本人統合失調症で網羅的に調べており、染色体 8 p 上の CN カスケード遺伝子の関与を確認している(未発表)。CN のノックアウトマウスでは、NMDA 受容体を介した海馬の長期抑制が低下しており、CN もグルタミン酸神経系に機能的関連があると考えられる。

6 例ずつの症例・対照脳を用いたマイクロアレイの検討で 7800 種類の遺伝子のなかから、regulator of G protein signaling 4 遺伝子(*RGS4*)が一致して統合失調症で低下していることが確かめられた<sup>20)</sup>。その後、関連を支持する報告が複数発表された。*RGS4* は、G 蛋白質の制御を通じて代謝型グルタミン酸受容体機能を調節している。

## ■ むすび

抗精神病薬の作用部位がドーパミン受容体であることや、幻覚や妄想を惹起する覚醒剤がドーパミン神経を賦活させることから、統合失調症のドーパミン過剰仮説が唱えられていた。しかし、非定型抗精神病薬は必ずしもドーパミン受容体への親和性が低い事実や、覚醒剤精神病は陽性症状のみで陰性症状が見られないなど、ドーパミン過剰仮説で解決できない疑問が指摘されてきた。フェンサイクリジン精神病が陽性症状と陰性症状を共に生ずることや、グルタミン酸受容体のノックアウトマウスでドーパミンの放出亢進が見られるなど、グルタミン酸低下仮説はドーパミン仮説を内包しつつ統合失調症の病態をよりの確

に説明できる。グルタミン酸をキーワードとする証拠は多方面から集積しているが、一方で証拠が拡散しているといえる。それは、統合失調症が症候群であり異種性が常に議論されてきたことと関係するかもしれない。全ての統合失調症にあてはまる、たった一つの原因遺伝子や原因物質を想定することは適切ではない。一つ一つは健常人にも存在する小さい機能変化の集合が、大きな失調をもたらして統合失調症の病態を形成している可能性が高い。そうした集積から結果的に招来された失調の一つが、グルタミン酸神経の機能低下かもしれない。小さいが複数にまたがる変化を、システムあるいはネットワークとして検討することが、病態を解明する今後の課題になると考えられる。

## 文 献

- 1) Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, et al. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 1980 ; 20 : 379-82.
- 2) Gattaz WF, Gattaz D, Beckmann H. Glutamate in schizophrenics and healthy controls. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1982 ; 231 : 221-5.
- 3) Anis NA, Berry SC, Burton NR, et al. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*. 1983 ; 79 : 565-75.
- 4) Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry*. 1987 ; 9 : 12-35.
- 5) Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, et al. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*. 1999 ; 98 : 427-36.
- 6) Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, et al. Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon 1 subunit. *J Neurosci*. 2001 ; 21 : 750-7.
- 7) Kornhuber J, Mack-Burkhardt F, Riederer P, et al. [<sup>3</sup>H] MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm*. 1989 ; 77 : 231-6.
- 8) Ishimaru M, Kurumaji A, Toru M. Increases in strychnine-insensitive glycine binding sites in cerebral cortex of chronic schizophrenics : evidence for glutamate hypothesis. *Biol Psychiatry*. 1994 ; 35 : 84-95.
- 9) Gao XM, Sakai K, Roberts RC, et al. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus : effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 : 1141-9.
- 10) Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, et al. A microsatellite repeat in the promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor 2 A subunit (GRIN 2 A) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics*. 2003 ; 13 : 271-8.
- 11) Iwayama-Shigeno Y, Yamada K, Itokawa M, et al. Extended analyses support the association of a functional (GT)<sub>n</sub> polymorphism in the GRIN 2 A promoter with Japanese schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2005 ; 378 : 102-5.
- 12) Itokawa M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, et al. Genetic analysis of a functional GRIN 2 A promoter (GT)<sub>n</sub> repeat in bipolar disorder pedigrees in humans. *Neurosci Lett*. 2003 ; 345 : 53-6.
- 13) Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002 ; 71 : 877-92.
- 14) Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, et al. Genetic variation in the 6 p 22.3 gene DTNBP 1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002 ; 71 : 337-48.
- 15) Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenco O, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G 72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 ; 99 : 13675-80.
- 16) Hashimoto A, Nishikawa T, Hayashi T, et al. The presence of free D-serine in rat brain. *FEBS Lett*. 1992 ; 296 : 33-6.
- 17) Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, et al. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia : evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ; 60 : 572-6.
- 18) Yamada K, Ohnishi T, Hashimoto K, et al. Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biol Psychiatry*. 2005 ; 57 : 1493-503.
- 19) Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, et al. Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 ; 100 : 8987-92.
- 20) Mirnics K, Middleton FA, Stanwood GD, et al. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS 4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001 ; 6 : 293-301.



話題になった

## 遺伝子多型のその後

連載  
第13回  
(最終回)

### DISC1 遺伝子多型

糸川昌成<sup>\*§</sup> 吉川武男<sup>§</sup>

ITOKAWA Masanari, YOSHIKAWA Takeo/<sup>\*</sup>東京都精神医学総合研究所統合失調症研究チーム, <sup>§</sup>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

#### KEY WORD

均衡転座, 連鎖, 関連, ハプロタイプ, TRAX, 欠失

#### はじめに

1990年にSt Clairら<sup>1)</sup>は、エジンバラの医学研究機関(Medical Research Council: MRC)に細胞遺伝登録された染色体異常をもつ282家系について、精神疾患の有無を調査した。その結果、統合失調症や感情障害を含む精神疾患が、1番染色体長腕と11番染色体長腕の均衡転座t(1:11)(q43, q21)とほぼ共分離している大家系を発見した。10年後、t(1:11)(q42.1:q14.3)に改められた転座部位の1番染色体転座断端から、未知の遺伝子DISC1(Disrupted In Schizophrenia-1)が同定された<sup>2)</sup>。DISC1遺伝子は13エクソンから構成されていたが、転座によって第9エクソンから3'側が失われていた。この欠失による機能障害が、統合失調症や感情障害の病態に関与することが想定された。その後、精力的に研究が進められ、DISC1がさまざまな分子と結合することが明らかとなり[NudE-like (NUDEL), fasciculation and elongation protein Zeta-1 (FEZ1), microtubule-associated protein 1A (MAP1A), TNF

receptor-associated factor 3 interacting protein 1 (TRAF3IP1), activating transcription factor 4/5 (ATF4/5), Citronなど], 神経細胞の分化発達に重要な役割を果たすことが突き止められた<sup>3)~6)</sup>。DISC1は、統合失調症や感情障害の最も有望な候補遺伝子として注目され、遺伝学的研究と機能解析が進められている。

本稿では、DISC1の遺伝子研究の概況を中心に紹介し、DISC1分子の機能解析の詳細は用語解説の稿を参照されたい。

#### 1. 統合失調症および感情障害の関連研究(図1)<sup>7)</sup>

Hennahら<sup>8)</sup>は、フィンランドの統合失調症の458家系についてDISC1および5'側に隣接するtranslin-associated factor X (TRAX)をカバーする28個の一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)を用いて家系内伝達不平衡解析(transmission disequilibrium test: TDT)を行った。3 SNPのハプロタイプ

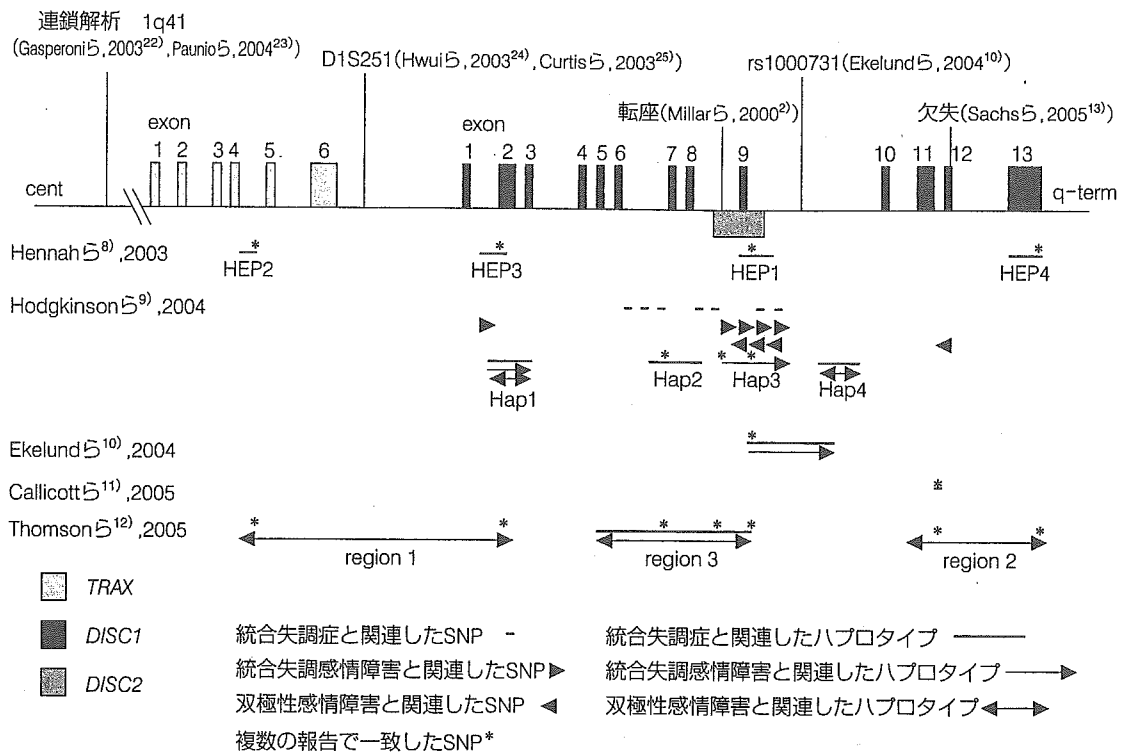


図 1. DISC1 遺伝子近傍のゲノム構造とこれまでの遺伝解析の結果  
(Hennah W ら, 2005<sup>7</sup>)より改変引用)

解析で, DISC1 のエクソン 9 からイントロン 9 にかけて位置する rs 6675281 (1872 C>T), rs 3890280, rs 1000731 からなるハプロタイプ (HEP 1) が, 有意に高い頻度で患者に伝達されていた。また, TRAX のイントロン 4 に位置する rs 1615344, rs 1615409, rs 766288 からなるハプロタイプ (HEP 2) が患者において有意に低い頻度で親から伝達されていた。2 SNP のハプロタイプ解析で, DISC1 のイントロン 1 からエクソン 2 にわたる rs 751229, rs 3738401 (HEP 3), エクソン 13 の rs 11122396 (5320 A>G), rs 12404162 (6070 C>T) (HEP 4) が女性患者において有意に低い頻度で親から伝達されていた。サンプルを両親がそろって genotype された 147 家系に絞ると HEP 1, 2, 4 の有意差は消失したが, HEP 3 はいぜんとして有意であった。Hennah ら<sup>8</sup>)は, HEP 3 が統合失調症の性差と疾患抵抗性に関連する可能性を考察している。

Hodgkinson ら<sup>9</sup>)は, 北米の白人の統合失調症者 196 例, 統合失調感情障害者 62 例, 双極性感情障害者 82 例, 健常対照者 217 例について, DISC1 の全長にわた

る 39 個の SNP を用いて症例・対照研究を行った。イントロン 6~9 にかけて分布する 7 つの SNP が統合失調症と有意に関連し, エクソン 9 からイントロン 9 にかけて分布する 4 SNP とイントロン 1 の SNP が統合失調感情障害と有意に関連し, イントロン 8~9 に位置する 3 SNP とイントロン 11 の SNP が有意に双極性感情障害と関連した。イントロン 9 の hCV 1650723 は, 統合失調症と統合失調感情障害の双方で関連していた。さらに, 彼らは連鎖不均衡解析を行って 7 つの連鎖不平衡 (linkage disequilibrium: LD) ブロックを同定している<sup>9</sup>)。ブロック 1 のハプロタイプ (Hap 1) は, 統合失調症, 統合失調感情障害, 双極性感情障害と関連した。また, ブロック 2 のハプロタイプ (Hap 2) は統合失調症と, ブロック 3 のハプロタイプ (Hap 3) は統合失調感情障害と, ブロック 4 のハプロタイプ (Hap 4) は統合失調症と双極性感情障害と関連した。ブロック 1 のコモンハプロタイプが有意に統合失調感情障害で頻度が低かったが, Hennah ら<sup>8</sup>)の報告で TDT の伝達が低かった HEP 3 もブロック 1 に含まれている。ブロック

3のコモンハプロタイプも有意に統合失調感情障害で頻度が低かったが、同じブロック内のHEP1はHennahら<sup>8)</sup>の報告では伝達が高かった。Bonferroniの補正によっても残った有意な関連は、ブロック3のハプロタイプ(Hap3)およびrs6675281と統合失調感情障害の関連だった<sup>9)</sup>。rs6675281はエクソン9に位置し、607番目のLeuがPheに置換する。

Ekelundら<sup>10)</sup>は、1番染色体の300マーカーを用いてフィンランドの統合失調症および統合失調感情障害の70家系について連鎖解析を行ったところ、イントロン9のrs1000731で最大ロッド値2.70を得た。rs1000731に近接する4個のSNPによるハプロタイプ解析を行った結果、疾患と有意な関連を得た。

Callicottら<sup>11)</sup>は、白人の統合失調症者252例を含む家系サンプルを用いて、TDTをDISC1の12個のSNPについて行った。その結果、rs821616が有意に統合失調症と関連していた。rs821616はエクソン11に位置し、704番目のSerがCysに置換する。TDTでは、有意にSerが罹患者に親から伝達されていた。さらにrs821616の遺伝子型と複数の中間表現型の関連も報告している(後述)。

Thomsonら<sup>12)</sup>は、スコットランドの統合失調症者394例、双極性感情障害者381例、健常対照者478例について、TRAXとDISC1をカバーする30個のSNPを用いて症例・対照研究を行った。30のSNPにはHennahら<sup>8)</sup>の報告したHEP1~4、Hodgkinsonら<sup>9)</sup>、Ekelundら<sup>10)</sup>、Callicottら<sup>11)</sup>の報告した多型なども含めた。その結果、有意な関連を示すSNPが近接しあう領域がregion1~3として3カ所同定された。

#### ① region 1

region1は、TRAXのイントロン4からDISC1のエクソン2までの領域で、イントロン5のrs1030711が双極性感情障害と有意な関連を示した。region1内の3つのSNPからなるハプロタイプも有意な関連を示し、このハプロタイプを構成した3つのSNPの一つであるrs751229は、Hennahら<sup>8)</sup>の報告したHEP3を構成するSNPと一致した。さらに、region1を構成する8個のSNPを用いて、隣接する4個ずつのSNPをスライドさせて5つのハプロタイプを組むと、男性のみで双極

性感情障害との関連が4つのハプロタイプでみられた。このハプロタイプにはHEP2とHEP3に一致するSNPが含まれていた。しかし、ここで有意に関連したアレルは、HEP2,3で関連を示したアレルの組み合わせと異なっていた。

#### ② region 2

region2はイントロン10からエクソン13までの領域で、イントロン11のrs821663が男性の双極性感情障害と有意な関連を示した。また、5つのSNPからなるハプロタイプが女性の双極性感情障害と有意な関連を示した。このハプロタイプには、Callicottら<sup>11)</sup>が統合失調症との関連を報告したrs821616(Ser704Cys)とHEP4を構成するrs11122396が含まれていた。

#### ③ region 3

region3は、イントロン4からエクソン6までの領域で、region3からエクソン9までの7個のSNPから2~4SNPを選んだ複数のハプロタイプが、統合失調症と双極性感情障害の双方で有意に関連した。また、一部のハプロタイプでは、女性の統合失調症と双極性感情障害で有意に関連した。これらのハプロタイプには、Hodgkinsonら<sup>9)</sup>が関連を報告したrs2812393、rs1322784、rs6675281が含まれた。rs6675281はHEP1の構成SNPであり、Ekelundら<sup>10)</sup>が統合失調症との関連を報告したハプロタイプを構成するSNPとも一致する。

Sachsら<sup>13)</sup>は、28例の統合失調症者と6例の統合失調感情障害者についてDISC1の遺伝子配列を解析し、エクソン12の3'端に4塩基の欠失を生じた統合失調症を同定した。この症例の統合失調症の同胞と統合失調感情障害の同胞、および健常な父親からも欠失が検出された。健常な母親、大うつ病の同胞2例、統合失調性人格障害の同胞は、欠失をもたなかった。4塩基の欠失はフレームシフトを生じ、異常な9アミノ酸をコードした後ストップコドンによりC末側が欠損していた。424例の健常対照者から、欠失は検出されなかった。



## 2. 中間表現型との関連(表1)

Blackwoodら<sup>14)</sup>は、スコットランドのt(1:11)(q42.1:q14.3)の転座をもった家系を用いて、転座

表 1. DISC1 および結合蛋白遺伝子の関連研究

著者	発表年	関連多型	民族	解析方法	表現型	備考
<i>DISC1</i>						
Hennah ら <sup>7)</sup>	2005	rs3738401, rs751229	フィンランド	QTD	visual working memory, visual attention	
Burdick ら <sup>16)</sup>	2005	hCV1650649	白人, 黒人	遺伝子型・表現型	TMT-A, Digits backward	
Thomson ら <sup>15)</sup>	2005	rs821616 (Ser704Cys)	スコットランド	遺伝子型・表現型	Moray House Test	Cysの女性で成績低下
Zhang ら <sup>19)</sup>	2005	関連なし (DISC1の12SNP, TRAXの3SNP)	日本人	症例・対照	統合失調症	
Sachs ら <sup>13)</sup>	2005	エクソン12の4bp欠失	アメリカ	家系・(対照)	統合失調症, 統合失調感情障害	
Thomson ら <sup>15)</sup>	2005	rs1630250, rs1615409, rs766288, 1025526, rs1030711, rs751229, rs1285730, rs3738401 (region1) rs821663, rs821616, rs1160491, rs1411771, rs11122396 (region2) rs1954175, rs1538977, rs24923, rs2812393, rs1322784, rs2759346, rs6675281 (region3)	スコットランド	症例・対照	双極性感情障害 双極性感情障害 統合失調症, 双極性感情障害	男性でより強い関連 女性でより強い関連 女性でより強い関連
Callicott ら <sup>11)</sup>	2005	rs821616 (Ser704Cys)	白人	TDT 遺伝子型・表現型	統合失調症 海馬灰白質体積, NAA, WCST, WMS	
Ekelund ら <sup>10)</sup>	2004	rs6675281 (Leu607Phe), rs3890280, rs1000731, rs1000730	フィンランド	TDT	統合失調症, 統合失調感情障害	
Hodgkinson ら <sup>9)</sup>	2004	rs1572899, rs1538975, rs3738401, rs1954175, rs1340982 (Hap1) rs2812393, rs1322784, rs1322783, rs2255340, 2738864 (Hap2) rs1407598, rs6675281 (Leu607Phe), rs1407598, rs1535529, rs1000731 (Hap3) hCV1650713, rs999710, hCV1650723, rs821723 (Hap4)	白人	症例・対照	統合失調症, 統合失調感情障害, 双極性感情障害 統合失調症 統合失調感情障害 統合失調症, 双極性感情障害	
Kockelkorn ら <sup>20)</sup>	2004	関連なし (5'上流領域の4SNP, 2マイクロサテライト)	日本人	症例・対照	統合失調症	
Hennah ら <sup>8)</sup>	2003	rs6675281 (Leu607Phe), rs3890280, rs1000731 (HEP1) rs1615344, rs1615409, rs766288 (HEP2) rs751229, rs3738401 (HEP3) rs11122396, rs12404162 (HEP4)	フィンランド	TDT	統合失調症	女性でより強い関連 (有意に低い不均衡伝達)
Devon ら <sup>20)</sup>	2001	関連なし (DISC1の5SNP)	スコットランド	症例・対照	統合失調症, 双極性感情障害	
<i>結合蛋白遺伝子</i>						
Lyons-Warren ら <sup>17)</sup>	2005	rs435136, rs203368	アメリカ	TDT	双極性感情障害	
Yamada ら <sup>18)</sup>	2004	関連あり: rs559688, rs597570 (Asp123Glu): FEZ1 関連なし (FEZ1の8SNP)	日本人	症例・対照	統合失調症 双極性感情障害	

WMS : Wechsler Memory Test, NAA : N-acetyl-aspartate, WCST : Wisconsin Card Sorting Test  
ボールド体は追認された SNP

をもった健常親族 12 例, 転座をもたない健常親族 10 例, 統合失調症者 20 例, 健常対照者 26 例で P 300 を測定した。転座をもつ健常親族は, 対照および転座をもたない健常親族と比較して, 有意に P 300 の潜時が長く, 振幅が小さかった。

Callicott ら<sup>11)</sup>は, 彼らが統合失調症との関連を同定  
80(80)

した rs 821616 (Ser 704 Cys) と各種の中間表現型との関連を報告している。健常者を対象に磁気共鳴画像診断法 (magnetic resonance imaging : MRI) による VBM (voxel-based morphometry) 解析を行い, リスクアレル Ser のホモの人は Cys のホモの人より有意に両側海馬の灰白質が小さいことを見出した。Cys のホモ