

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
木下 葉子	主査 教授 米 田 博 副査 教授 林 秀 行 副査 教授 黒 岩 敏 彦 副査 教授 鈴 木 廣 一 副査 教授 花 房 俊 昭
主論文題名 No association with the calcineurin A-gamma subunit gene (PPP3CC) haplotype to Japanese schizophrenia. (Calcineurin A γ 遺伝子(PPP3CC)と日本人統合失調症患者との遺伝的関連は見られない)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>統合失調症は青年期に発症し、慢性・進行性で社会的機能の低下を生じさせ、患者や家族に多大な苦痛をもたらす。生涯有病率も約1%と高く、社会に対する影響も大きいことから、病因解明と新たな治療法の開発が望まれている。</p> <p>これまでの研究から統合失調症は遺伝的要因が比較的強く影響する、いわゆるcomplex diseaseと考えられており、ゲノム医学の進展に伴い統合失調症の疾患感受性遺伝子検索が盛んに行われるようになった。</p> <p>このうちCalcineurin(CN)ノックアウトマウスの解析から、統合失調症患者に見られる社会的行動の低下、活動量の亢進、pre-pulse inhibitionの障害などが認められ、CNノックアウトマウスが統合失調症のモデル動物になると報告されている。CNは中枢神経系に多く発現し、発見当初より中枢神経系での重要な役割が示唆されていたが、近年、NMDA受容体の脱感作やドパミン受容体によって調節されるDARPP-32の不活性化および神経成長因子であるBDNFによる神経突起の伸展などがCNに関連するシグナル伝達経路を介していることが示唆された。これらの研究結果は、統合失調症の生物学的疾患モデルとされているドパミン仮説やNMDA仮説、神経発達障害仮説を支持するものとして注目されている。</p> <p>さらに米国および南アフリカの統合失調症410家系を対象として、CNおよびCN結合蛋白をはじめとするCN関連物質を疾患感受性候補遺伝子として、網羅的なtransmission disequilibrium testにより遺伝的関連解析を行った研究では、CNAγ catalytic subunit をコードしているPPP3CCの特定のハプロタイプにおいて有意に高い伝達認められ、本遺伝子が統合失調症に関与すると報告されている。さらにPPP3CCの遺伝子座位は、統合失調症のゲノムスキャンによって連鎖が指摘されている8p21.3に位置しており、重要な候補遺伝子と考えられる。しかしPPP3CCのSNP(single nucleotide polymorphism)およびハプロタイプには人種間差異が指摘されていることから、今回我々は日本人を対象としてPPP3CCと統合失調症との関連解析を行った。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>日本人統合失調症 457 例と健常者 429 例を対象に、既報告で用いられた PPP3CC に存在する5 SNPs に加え PPP3CC の 3' 端下流に存在する1SNPを追加し、合計6SNPs を用いて関連解析を</p>	

行った。なお、3' 端下流の SNP は、既報告において PPP3CC の SNPs のうち、より下流に存在する SNP が、より強い有意差を示したため追加した。各 SNP の多型解析には PCR-RFLP 法もしくは TaqMan 法を用いた。統計学的解析は EM アルゴリズムを用いてハプロタイプ頻度を推定し、尤度比検定を行った。本研究は藤田保健衛生大学倫理審査委員会において研究計画の承認を得ており、対象者には十分な説明と文書による同意を得て行った。

《結果》

今回の結果では PPP3CC における 6 つの SNP 全てにおいて、統合失調症と健常者との間で遺伝子型の頻度に有意差は認められなかった。ハプロタイプ解析では、頻度の低いハプロタイプについては統合失調症と健常者との間で出現頻度に有意差を認めたものの、既報の発症脆弱性に関与するハプロタイプを含め頻度の高いハプロタイプについては日本人統合失調症患者との有意な関係は認められなかった。

《考察と結論》

今回、日本人を対象とし、PPP3CC における 6SNPs に対して関連解析を行ったが、各 SNP および主要なハプロタイプで有意な関連が認められなかった。今回の研究では遺伝子型における相対危険率が 1.3~1.5 であれば 80%以上の検出力が得られる十分なサンプル数を用いており、日本人の統合失調症において PPP3CC は主要な役割を担っていないと考えられた。

しかし、CN は中枢神経系でのシグナル伝達に重要な役割を担っている事は明らかであり、統合失調症患者の死後脳を用いたマイクロアレイによる網羅的発現解析において、CN および CN が関与する分子の発現量の変化が認められたといった報告や CN および CN が関与する分子の遺伝子座位の多くが、統合失調症の連鎖解析で連鎖が指摘されている部位に存在している事など、CN が関与するシグナル伝達経路の障害が、統合失調症の病態に関与する可能性を示唆する知見は存在しており、本遺伝子そのものではなく関連するカスケードの別の遺伝子あるいはそれらの組み合わせについて今後詳細な検討を加えていく必要がある。今後これらの研究によって統合失調症の病態生理が解明され、それに基づいた画期的な創薬が期待される。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	木下 葉子
論文審査担当者		主 査 教授 米 田 博 副 査 教授 林 秀 行 副 査 教授 黒 岩 敏 彦 副 査 教授 鈴 木 廣 一 副 査 教授 花 房 俊 昭	
主論文題名 No association with the calcineurin A-gamma subunit gene (PPP3CC) haplotype to Japanese schizophrenia. (Calcineurin A γ 遺伝子(PPP3CC)と日本人統合失調症患者との遺伝的関連は見られない)			
論文審査結果の要旨			
<p>統合失調症の疾患感受性遺伝子の検索は数多くなされており、いくつかの遺伝子で統合失調症との関連が報告されている。しかし、そのほとんどは再現性が見られない。</p> <p>近年、calcineurin (CN) ノックアウトマウスの行動解析の結果からこのマウスが統合失調症のモデルとなる可能性が報告され、また CN がドパミン受容体、NMDA 受容体、BDNF に関与することから、統合失調症の CN 仮説が注目されるようになってきている。その後、米国および南アフリカの統合失調症 410 家系を対象に、CN および CN が関与する物質を疾患感受性候補遺伝子とする網羅的な transmission disequilibrium test による遺伝的関連解析が行なわれ、その結果、CNAγ catalytic subunit をコードしている PPP3CC の特定のハプロタイプにおいて有意に高い伝達認められ、本遺伝子が統合失調症の病態に関与することが報告された。しかし、遺伝子多型やハプロタイプには人種間差異があることは良く知られており、PPP3CC が真の疾患感受性遺伝子であることを確認するためには、種々の人種で検討しなければならない。</p> <p>そこで申請者は日本人統合失調症を対象とした PPP3CC の遺伝的関連解析を行っている。その際、対象として統合失調症 457 例、健常者 429 例と多数のサンプルを用い、さらに既報よりも広範囲での SNPs およびハプロタイプ解析を行っている。その結果、日本人では統合失調症と PPP3CC との関連は認められなかったとしている。</p> <p>今回の結果から、申請者は PPP3CC が日本人統合失調症において主要な役割を担う可能性は低いと結論づけ、CN カスケードに関与する PPP3CC 以外の遺伝子を疾患感受性候補遺伝子として、今後も検討する必要性を指摘している。</p> <p>統合失調症発症における CN カスケードの関与は、これまでに提唱されたドパミン仮説、NMDA 仮説、神経発達障害仮説なども整合性を有する重要な病因仮説である。本研究において得られた成果は、統合失調症の病因における CN 仮説の妥当性を検討する際に重要な知見を与えており、本症の病因解明に貢献するものであると考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>			
(主論文公表誌)			
Journal of Neural Transmission 2005 in press			