

精神疾患と関連の可能性

脂肪酸の機能に関わる遺伝子の変異

理研 新たな診断法、治療法などの開発に期待

理化学研究所は、統合失調症や自閉症といった精神疾患の発症に、脂肪酸を運搬する「脂肪酸結合タンパク質(FABP)」関与する可能性を明らかにした。理研脳科学総合研究センター分子精神科学研究チームの島本知英研修生、大西哲生研究員、吉川武男チームリーダーと、山口大学の和田祐二教授、浜松医科大学の森則夫教授らによる共同研究グループの成果で、統合失調症や自閉症の新たな診断法、治療法、予防法などの開発につながる期待される。

精神疾患は発症すると、め、カンや生活習慣病と並患者の生活の質が低下する。原因の解明、そして治ただけでなく、社会全体で負担法・予防法の開発が強く担する費用も増加する。望まれている。統合失調症

は、幻覚や幻聴、妄想など様々な精神症状が現れる疾患で、一方、自閉症は、対人コミュニケーションの障害、限定的な行動や興味などの特徴がみられる疾患である。

近年、これらの疾患の研究で、「脂肪酸」が疾患発症に何らかの形で影響を与えているという説が注目を集めている。脂肪酸は、細胞内の様々な機能に関与しており、脳の正常な発達に必須な物質である。

しかし、脂肪酸は水分となじまない性質であったため、細胞内の働き場所へ移動を助ける「運び屋」の存在が不可欠であり、その役割を担っているのがFABPである。

FABPは10種類以上の近縁タンパク質の総称であるが、共同研究グループはこれまでに、主に脳で働くFABP7をつくる遺伝子が統合失調症の原因遺伝子の一つであることを報告し

た。ヒトの脳ではFABP7だけでなくFABP3とFABP5も発現していることから、それら3つの遺伝子に注目し、統合失調症との関係や、統合失調症と遺伝的・臨床的な関連性が報告されている自閉症との関係の解明に取り組んだ。

同グループは以前、統合失調症患者の死後脳では疾患を発症していない人(正常対照者)と比べて、FABP7の発現量が上昇していることを突き止めている。そこで、FABP3とFABP5の発現量も同じように上昇しているかどうかを調べた。さらに、統合失調症患者の血液細胞と自閉症患者の死後脳、FABP3、FABP5、FABP7の発現量が正常対照者と比べて変化するかも検討した。

予測解析を実施、次に、細胞を用いた生物学的解析、蛍光色素を用いた生化学的解析を行った。その結果、2種類のフレームシフト変異タンパク質は、どちらも細胞内で異常な分布を示すと同時に壊れやすい性質を持つことがわかった。また、6種類のミスセンス変異タンパク質のうち2種類の変異では、幾つかの脂肪酸に対する結合特性が変化しており、変異を持つ患者の細胞

予測解析を実施、次に、細胞を用いた生物学的解析、蛍光色素を用いた生化学的解析を行った。その結果、2種類のフレームシフト変異タンパク質は、どちらも細胞内で異常な分布を示すと同時に壊れやすい性質を持つことがわかった。また、6種類のミスセンス変異タンパク質のうち2種類の変異では、幾つかの脂肪酸に対する結合特性が変化しており、変異を持つ患者の細胞中の脂肪酸の動き方に異常があることが示唆された。

これらから、そうした変異を持つ患者では、脳で働くFABPの量や「運び屋」が変化しており、その変化が脳内の脂肪酸の代謝や機能に何らかの影響をもたらす可能性が高いと考えられる。

同グループは、FABP7がFABP3やFABP5の機能を果たすのと同様に、FABP7の機能不全は、脳がかかわる疾患につながる可能性が高いことが明らかになった。

FABP7の発現量が正常対照者と比べて変化するのことも検討した。

その結果、①統合失調症の死後脳ではFABP5の発現量が上昇し生存している同患者の血液細胞ではFABP5の発現量が低下②自閉症患者の死後脳ではFABP7の発現が上昇③FABP3はこのサンプルにおいて正常対照者との差がみられない④ということ

が判明した。さらに、FABP7の発現量が統合失調症と自閉症の両方の死後脳で上昇していることから、それが2つの疾患の発症に共通するメカニズムに関与していることが推察された。また、血液細胞のFABP5の発現量の低下は、統合失調症の診断において、有力なバイオマーカーになる可能性が示唆された。

次いで、2009年の統合失調症患者と316人の自閉症患者のサンプルを用いて、これらの疾患の患者で実際にFABPの機能異常を引き起こすような遺伝子変異があるかどうかを調べた。その結果、8種類の異なる種類のフレームシフト変異と6種類のミスセンス変異が見つか