

## タイトル

統合失調症の感受性遺伝子の機能を解明

—統合失調症の病態解明や治療法の開発に新たな道を開く—

## ポイント

### 統合失調症と神経発達の関係を解析

DISC1 遺伝子（統合失調症の感受性遺伝子）の生理機能を解明

## 要旨

国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科（濱口道成研究科長）は、統合失調症の感受性遺伝子 DISC1 の機能を解析し、DISC1 が神経細胞の発達に必要なタンパク質を神経軸索に選択的に運ぶ働きをすることを世界に先駆けて明らかにしました。これは神経情報薬理学教室の貝淵弘三教授と田谷真一郎助手の研究グループと大阪市立大学医学部の広常真治教授の研究成果です。

統合失調症の発症には遺伝的要因と環境要因の両方が関与しています。遺伝学的な解析から、統合失調症の発症には複数の感受性遺伝子が関与していると考えられており、DISC1 は有力な感受性遺伝子の一つです。統合失調症の病態解明には DISC1 の生理機能の解明が鍵をにぎっていますが、現在までの所よくわかっていませんでした。

今回、研究グループはラットの海馬神経細胞を用いて、DISC1 が神経細胞の軸索伸長に必要なこと、その際、軸索伸長に必要なタンパク質を軸索内に選択的に輸送する働きを持つことを明らかにしました。DISC1 の機能が障害されると、軸索の伸長が抑制され神経回路形成に支障が起こればと考えられます。DISC1 の機能をタンパク質レベルで解析した実験はなく、今回世界で初めての研究になりました。

本研究成果は、米国神経科学会誌 *Journal of Neuroscience*（1月3日号）に連報として掲載されます。掲載誌のプレス解禁日時(日本時間)は平成19年1月4日(水)午前3時、新聞は4日の朝刊以降です。

## 1. 背景

統合失調症は人口の約1%で発病がみられる大変重大な精神疾患です。慢性化しやすく、幻覚・妄想などの陽性症状と感情平板化・意欲減退・思考内容の貧困化などの陰性症状を呈します。統合失調症の発症原因は未だ不明ですが、治療薬や本症に類似した症状を惹起する薬物の作用から、脳内のドーパミン伝達亢進やグルタミン酸受容体の機能低下が示唆されています。一方、PET や fMRI などの脳機能画像解析や死後脳の研究から、中枢神経系の発達障害も発症原因

の一つであると考えられています。中枢神経系の発達障害が原因で神経回路の形成に異常が生じると推定されています。一卵性双生児において発症の一致率が高い(50%程度)ことから、遺伝的要因と環境要因の両方が発症に関与していると考えられています。統合失調症患者を対象にした遺伝学的解析から、複数の感受性遺伝子(その変異が発症率に影響する遺伝子)の変異が発症に密接に関与することが示唆されていますが、発症の分子機構は不明です。近年、スコットランドの統合失調症多発家系の遺伝学的解析より、第1染色体と第11染色体の相互転座が見出され、ブレイクポイント領域にマップされる遺伝子としてDISC1(ディスク1)が同定されました。相互転座を持つ患者ではDISC1の発現レベルが低下しています。その後、DISC1遺伝子は孤発性の統合失調症の発症にも密接に関与することが報告されています。しかしながら、DISC1蛋白質は特徴的な構造を持たず、その機能は未だ明らかではありませんでした。

## 2. 研究成果

研究グループはラットの海馬(記憶を司る脳の一部の領域)の神経細胞を用い、DISC1の発現レベルの低下が神経細胞の発達を抑制することを見出しました(図参照)。DISC1は、神経細胞の発達を担うタンパク質を軸索と呼ばれる神経突起へ輸送することを制御します。神経細胞は通常複数の樹状突起と一本の軸索を持ち、樹状突起が周りの細胞から受け取った信号を、軸索先端から別の細胞に伝えています。この信号の受け渡しには軸索が伸長し、他の神経細胞の樹状突起にアクセスして神経回路を形成することが必要です。

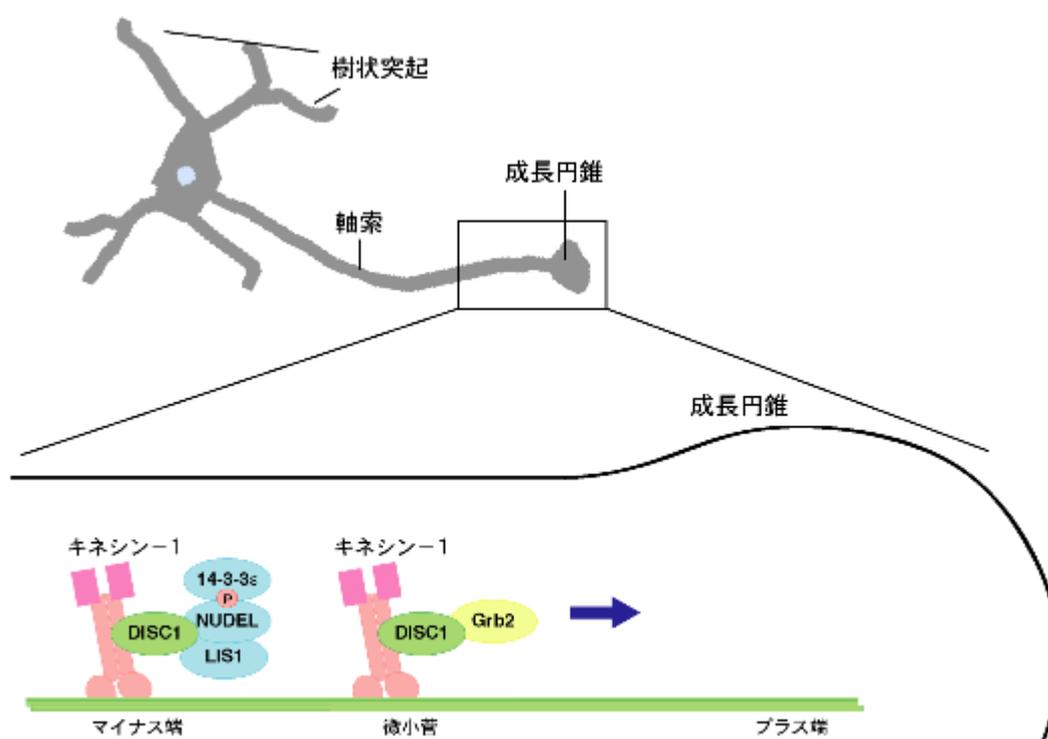
軸索の伸長は、様々なタンパク質の発現量や局在などにより厳密に制御されています。研究グループは、Grb2(グラブ2:神経栄養因子による軸索伸長に必須なタンパク質)とNUDEL(ヌーデル)複合体(神経細胞の移動や軸索伸長に関与するタンパク質群)の軸索への局在化にDISC1が関与することを突きとめました。タンパク質が軸索内の決められた場所に局在するためには、特定の輸送手段で軸索内を輸送される必要があります。軸索内では、微小管と呼ばれる“レール”の上を、モータータンパク質であるキネシン-1と呼ばれる“列車”が動いています。DISC1は“積み荷”となるGrb2やNUDEL複合体をキネシン-1と連結させる“積み荷受容体”として機能することで、“積み荷”の軸索先端への局在化に寄与することが明らかになりました。このためDISC1の発現量が低下した場合、“積み荷”の正しい場所への輸送が不十分になり、神経細胞の発達や神経回路の形成に障害が生じると推定されます。

## 3. 今後の展開

本研究成果は、DISC1が神経細胞内で積み荷受容体として働くことを初めて実

証したものです。今後、DISC1が積み荷受容体としてどのような分子を輸送しているのかをさらに解析していきます。また、DISC1やその異常が神経細胞の発達や神経回路形成にどのように関与しているのか、脳スライスや動物モデルを用いて検証していきます。名古屋大学大学院医学系研究科精神医学講座（尾崎紀夫教授）と共同して、DISC1やその関連分子が人の統合失調症の発症に如何に関与するかを遺伝学的な解析を通じて解明していく予定です。

現在使用されている統合失調症治療薬のほとんどはドーパミンやセロトニンなどの神経伝達物質の受容体をターゲットとしています。神経伝達物質は軸索と樹状突起間の信号の受け渡しを担っています。これらの統合失調症治療薬は陽性症状には比較的有効ですが、陰性症状には殆ど奏功しません。本研究を進めて、さらに詳細な分子機構を解明すれば、統合失調症の病態解明や新規統合失調症治療薬（特に陰性症状に対する）の開発に繋がる可能性が高いと考えています。



### 問い合わせ先

名古屋大学大学院医学系研究科神経情報薬理学教室

e-mail : [kaibuchi@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:kaibuchi@med.nagoya-u.ac.jp)

貝淵弘三（かいぶちこうぞう）教授

田谷真一郎（たやしんいちろう）助手

**広報担当**

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務企画掛

e-mail : [iga-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp](mailto:iga-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp)