

2007年11月13日

独立行政法人 理化学研究所  
独立行政法人科学技術振興機構

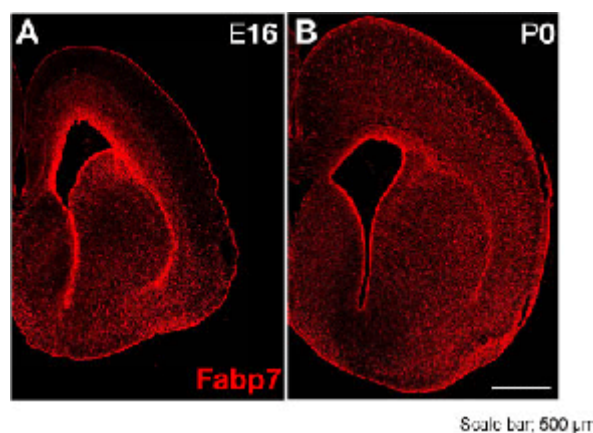
## 胎児期の不飽和脂肪酸代謝不全を示唆する統合失調症の遺伝子を発見

- 統合失調症の病因解明・治療・発症予防に新たな道 -

妄想や幻想など様々な精神症状を引き起こす精神疾患のひとつに「統合失調症」があります。思春期に発症し、世界中の人口の約1%が罹患するという、決してまれではない病気です。この病気の原因は、他の精神疾患と同様、遺伝的なものと環境的なものの両方が関与すると考えられています。遺伝子レベルの解明は、すでに発症の原因とされる数種類が見つかるなどして、その解明に大きな期待が寄せられています。

統合失調症では、周囲の不穏な音を意識的にシャットアウトする「感覚フィルター機能」が弱まる症状が見られます。この感覚フィルターの能力を調べるために、大きな音刺激を与える前に小さな音刺激を与えると、びっくりする度合いが弱まることが用いられます。この度合いを「プレパルス抑制 (PPI)」と呼び、値が良好なほど感覚フィルター機能がしっかりしていることとなります。

理研脳科学総合研究センターの分子精神科学研究チームは、JSTと協力して、このPPIに関係する遺伝子を調べることで、新たな病因遺伝子を発見しました。PPIの値が高いマウスとPPIの値が低いマウスを掛け合わせて得た1,010匹の孫マウスを解析し、DHAなど不飽和脂肪酸と結合するタンパク質をつくる遺伝子「Fabp7」を検出しました。この遺伝子の発現が低下すると、神経の新生も少なくなっていました。また、ヒトの死後脳を解析すると、PPIの低い成長マウスと同様に、この遺伝子発現が増えていました。これらの知見から、妊娠中に必須の不飽和脂肪酸の適切な摂取が発症予防につながる可能性が出てきました。



(図)胎児期(左)と新生児期(右)の Fabp7 タンパク質の発現

2007年11月13日

独立行政法人 理化学研究所  
独立行政法人科学技術振興機構

## 胎児期の不飽和脂肪酸代謝不全を示唆する統合失調症の遺伝子を発見

- 統合失調症の病因解明・治療・発症予防に新たな道 -

### ◇ポイント◇

- 1,010匹の孫マウスの遺伝学的解析で、統合失調症の原因遺伝子を同定
- 発見した遺伝子は、DHA や ARA など不飽和脂肪酸と結合するタンパク質をコード
- 胎児期の（必須）不飽和脂肪酸の代謝不全が統合失調症の発症原因となる可能性

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）と独立行政法人科学技術振興機構（北澤宏一理事長、以下JST）は、うつ病と並ぶ代表的な精神疾患である統合失調症<sup>\*1</sup>の発症に関与している新たな原因遺伝子を発見しました。理研脳科学総合研究センター（甘利俊一センター長）分子精神科学研究チームの吉川武男チームリーダー、渡邊明子嘱託研究員、国立大学法人東北大学の大隅典子教授、国立大学法人山口大学の和田祐二教授（元東北大学助教授）及び独立行政法人農業生物資源研究所の林武司主任研究官による共同研究グループの成果です。

統合失調症は、幻覚や妄想などの精神症状の他に、周囲の不必要な雑音などを意識に上らないようにシャットアウトする感覚フィルター機能<sup>\*2</sup>が弱まる症状が見られます。この感覚フィルター機能は、驚愕音への反応を弱めるプレパルス抑制（prepulse inhibition : PPI）という生理学的な検査で評価することができます。マウスでPPIの制御に関係している遺伝子を見つけると、その遺伝子をヒト統合失調症にも関連付けて、病気のなりやすさを解くことができる可能性があります。研究グループは、PPIが良好なマウス系統とPPIが低下しているマウス系統を選び出し、それらを掛け合わせて1,010匹の孫マウスを作成しました。これらの孫マウスで各個体のPPIを測定し、系統間のゲノムの差異を調べて遺伝子解析を行ったところ、マウス染色体10番にPPIに関わる遺伝子の存在を示す一番大きなピークが得られました。このピークをさらに詳細に調べると、*Fabp7*<sup>\*3</sup>という特にドコサヘキサエン酸（DHA）およびアラキドン酸（ARA）という不飽和脂肪酸<sup>\*4</sup>と結合するタンパク質をコードする遺伝子を検出しました。さらに、この*Fabp7*遺伝子の発現が、脳の発達の一時期で低下していること（成体のマウスでは逆に増加）や、発現が弱まることによって神経新生<sup>\*5</sup>が減少し、PPIの低下をきたす神経回路基盤が形成されることが示唆されました。

この遺伝子をヒト統合失調症の死後脳で調べたところ、遺伝子の発現が上昇しており、また遺伝子の一塩基多型<sup>\*6</sup>が統合失調症に関連していました。妊娠中の母親が飢饉にさらされると子供の統合失調症発症率が2倍に増加することが知られていますが、今回の研究結果と合わせて考えると、妊娠中の（必須）不飽和脂肪酸<sup>\*7</sup>摂取のバランスが重要であること、胎児期の栄養学的な見地からの統合失調症の発症予防研究が今後大切になってくることが示されました。

本研究成果は、JST戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」研究領域（研究総括：津本忠治 理研脳科学総合研究センター ユニットリーダー）の一環として得られたもので、米国の科学雑誌『*PLoS Biology*』（11月13日付け）で発表され、「*Synopses*<sup>\*8</sup>」のコーナーにも掲載されます。

## 1. 背景

統合失調症は、思春期以降に発症し、幻聴や妄想など様々な精神症状を呈する精神疾患のひとつですが、世界中で人口の約1%が罹患すると言われ、決してまれな疾患ではありません。統合失調症の患者は、精神症状の他に周囲の不必要な雑音などを意識外にシャットアウトする感覚フィルター機能が弱まっていることが知られており、このことが集中困難を引き起こす原因のひとつと考えられています。

感覚フィルター機能は、プレパルス抑制（PPI）という生理学的な検査で評価できます。ヒトでも動物でも大きな音刺激を与えると驚愕反射が起こりますが、大きな音刺激（パルス）の直前（例えば0.1秒直前）に小さな音刺激（プレパルス）（それ自身では驚愕反射を引き起こさない程度の小さな音）を与えると、驚愕反射が抑制されます。この現象をPPIといいます。マウスでは、音刺激を与えた際の体動（筋反射）の大きさを図1のように測定して、PPIの値を算出します。PPIが良好なほど、感覚フィルター機能がしっかりしていると言えます。統合失調症やその家族の一部では、PPIが低下しており、このためPPIの低下は、統合失調症のなりやすさに関係があると考えられています。ちなみに、精神疾患に関連のある生物学的、生理学的特徴はエンドフェノタイプ（中間表現型）<sup>\*9</sup>と呼ばれ、PPIの低下が統合失調症の中間表現型のひとつと考えられています。

PPIは、ヒトでもマウスでも同じように測定できるという研究上の利点があります（ヒト測定は図1右）。もしマウスでPPIの制御に関係している遺伝子を見つかることができると、その遺伝子はヒト統合失調症のなりやすさにも影響している可能性があります。研究グループは、まずマウスを用いてPPIを制御している染色体部位を、量的形質支配座（Quantitative Trait Loci：QTL）解析という方法で探索しました。そして、検出した部位のひとつから*Fabp7*という遺伝子を特定し、その遺伝子の機能をマウスで調べました。その後、対応するヒト*FABP7*遺伝子について、統合失調症の死後脳での遺伝子発現解析、および統合失調症のDNAを対象に一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）解析をしたところ、*FABP7*遺伝子がヒト統合失調症の発症にも影響していることが判明しました。

※ 通常、遺伝子の名前は斜体、遺伝子産物であるタンパク質は直立体で表記する。また、マウスの遺伝子、遺伝子産物は、最初のみ大文字（*Fabp7*遺伝子、*Fabp7*タンパク質）、ヒトの遺伝子、遺伝子産物は、すべて大文字（*FABP7*遺伝子、*FABP7*タンパク質）で表記する。

## 2. 研究手法と成果

### (1) マウスを使った統合失調症中間表現型の量的形質支配座（QTL）解析

動物では統合失調症そのものを調べることはできませんが、中間表現型は解析が可能な場合があります。研究グループでは、統合失調症の中間表現型のひとつと考えられているPPIに着目し、まずマウスを使ってPPIを制御している遺伝子群のおおまかな染色体上の位置をQTL解析という手法で調べました。QTL解析では、対象としている表現型に関して両極端の値を示す系統を選択する必要があります。そこで、4系統のマウスを調べたところ、C57BL/6（以下、B6と略す）という系統のマウスが一番高いPPIの値を示し、C3H/He（以下、C3と略す）が一番低いPPIの値を示しました。このB6とC3を掛け合わせ、孫の世

代のマウスを 1,010 匹作成しました。これらマウス 1 匹 1 匹のPPIを測定し、かつDNAマーカー<sup>\*10</sup>を用いて各個体のゲノム組成を調べました。各個体のPPIの値とゲノム組成を比較して連鎖解析をすると、PPI制御遺伝子がのっている大まかな染色体上の位置が判明します (図 2)。

QTL解析の結果、PPIに関係する遺伝子は少なくとも 6 つはあることが示され、その中でもマウス染色体 10 番には一番大きなピークが現れました (図 3)。この染色体 10 番の位置には、効果の大きな遺伝子が存在していることが判明しました。次に、QTLピークを検出した染色体領域をさらに多数のDNAマーカーを用いて、かつ雄と雌を別々に調べたところ、特に雄の染色体 10 番のピークが、さらに突出していました (図 4)。ピークの高さから、染色体 10 番にのっている遺伝子は、雌より雄で大きな効果を発揮していることが示唆されました。また、その遺伝子は、C3 マウスでPPIの値を減少させるだけでなく、PPI潜時 (音刺激を与えてから驚愕反射が起きるまでの時間) を減少させることにも関係していました。

## (2) マウス染色体 10 番の QTL ピークと *Fabp7* 遺伝子

雄マウスのQTLを詳細に解析した結果、染色体 10 番に含まれる遺伝子を 30 個程度に絞ることができ、この遺伝子の中で、研究グループは*Fabp7*遺伝子に着目しました。理由は、①データベース上で少なくとも 9 種類知られている脂肪酸結合タンパク質 (Fatty Acid Binding Protein : FABP) をコードする遺伝子のうち、*Fabp7*はbrain type (脳型) といわれるように脳で最初に見つかり、脳での発現が多い②統合失調症で多価不飽和脂肪酸<sup>\*11</sup>の代謝異常が指摘されていたが、これらの中でも特にn-3系<sup>\*12</sup>の多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (DHA) やn-6系<sup>\*12</sup>のアラキドン酸 (ARA) が疾患との関連で注目されていた③*Fabp7* タンパク質は脂肪酸の中でもDHAやARAに強く結合する④研究グループのメンバーは、さらにARAが神経新生向上効果を持つことを明らかにしつつある、などです。

*Fabp7* 遺伝子の発現をB6とC3の2系統のマウスで、いろいろな脳部位、発達段階で比較したところ、生後 7 日目のC3マウスの前頭葉で発現が減少していましたが、生後 8 週間の成体期ではむしろ増加傾向を示しました (図 5)。ちなみに、*Fabp7* 遺伝子は、脳の発生・発達期に発現が高く、分裂が盛んな神経細胞で発現が認められます (図 6)。成体期では、発現が低下し、グリア細胞の一種であるアストロサイト<sup>\*13</sup>に発現が限局します。

研究グループは、さらに*Fabp7* 遺伝子ノックアウトマウスを作成し、PPIを測定したところ、PPIの低下を確認しました。またPPI潜時を測定したところ、C3マウスと同様にノックアウトマウスでは潜時が低下していました (図 7)。これらの結果は、C3マウスの特徴に合致します。

統合失調症の病態仮説として、NMDA受容体<sup>\*14</sup>を介する神経伝達が低下しているとする「NMDA低下仮説」があります。その根拠のひとつは、NMDA受容体拮抗作用をもつフェンサイクリジン<sup>\*15</sup>という麻薬指定薬物を反復摂取すると、統合失調症様症状を引き起こし、さらに、統合失調症患者が摂取すると、病状の悪化が見られるという事実があります。このフェンサイクリジンと同じ作用

を持つMK-801という薬物を*Fabp7*ノックアウトマウスに反復投与すると、誘発行動量が野生型マウスに比べて増強します(図8)。このことは、*Fabp7*ノックアウトマウスは、ヒト統合失調症と同様、NMDA受容体拮抗薬に対する感受性が高いということを実験的に証明しました。

研究グループの大和田祐二教授らが行った別の研究では、出生直後の*Fabp7*ノックアウトマウスの脳におけるDHA含量は4%低下し、成体期に達すると野生型と変化がなくなること、しかしNMDA機能は成体期でも依然低下していることが示されています。

*Fabp7*遺伝子が、マウス染色体10番のQTLピークを説明する遺伝子、あるいは遺伝子群の少なくともひとつであること(ひとつのQTLピークが複数の遺伝子の貢献によるものであることは原理的にあり得ます)の最終的な証明は、相補性テスト(complementation test)という方法で示すことができました。このテストでは、野生型のB6(Q/Qとする)、野生型のB6とC3(q/qとする)をかけあわせたもの(Q/q)、およびB6と*Fabp7*ノックアウトマウス(-/-とする)をかけあわせたもの(Q/-)、C3と*Fabp7*ノックアウトマウスをかけあわせたもの(q/-)、の合計4つの種類のマウスを用意します。そして、PPIの値が[(Q/Q)-(Q/-)]と[(Q/q)-(q/-)]間で有意に異なれば、当該遺伝子がQTLピークに関与していると言えます。実験の結果、両者間で差が見られたため、*Fabp7*遺伝子が染色体10番のQTLピークに関与している遺伝子であることが証明されました。

### (3) *Fabp7*遺伝子と神経新生

B6に比べてPPIの低いC3マウスでは、生後7日目という脳の完成前段階にある前頭葉で*Fabp7*遺伝子の発現が下がっていましたが、このことが成体期におけるPPIの低下にどのように結びつくのか調べるために、研究チームは*Fabp7*遺伝子と神経新生の関連を検討しました。その理由は、①前述の飢饉の問題も含めて統合失調症になりやすい人は、脳の発達期における微細な障害が疾患発症の基底にあるという、「統合失調症の神経発達障害仮説」がある②*Fabp7*遺伝子の働きを外から一時的に阻害すると、神経細胞の増殖を抑制し分化を促進するという結果が研究グループによって以前に報告されている③*Npas3*

(neuronal PAS domain protein 3)という遺伝子をマウスでノックアウトするとPPIが低下し、実際、ヒトの統合失調症で*NPAS3*遺伝子が染色体の転座によって破壊されている症例が見つまっている④*Npas3*は神経新生に関与していることが報告されている、などです。*Fabp7*ノックアウトマウスを用いて神経新生の程度を評価したところ、*Fabp7*遺伝子の破壊によって脳における神経新生は低下していることが判明しました(図9)。

以上の結果から、*Fabp7*遺伝子の発現が脳の発達期に低下していると、神経細胞の増殖の低下をきたして、成長後の神経ネットワークに変化をもたらし、その変化が基盤となってPPIの低下が生じるのではないかと推察しました。

### (4) ヒト統合失調症と*FABP7*遺伝子

研究グループは、統合失調症の中間表現型であるPPIが、マウスでは*Fabp7*

遺伝子によって制御されていることが明らかとなったので、次の段階として、*FABP7*遺伝子とヒト統合失調症との関連を調べました。統合失調症の症状発現に重要と思われる前頭葉で、*FABP7*遺伝子の発現の状態を米国人の死後脳で測定したところ、統合失調症群では成体のC3マウスと同様、発現が増加していました(図10)。この遺伝子発現の増加が、患者の服用していた薬による影響かどうか検討するために、マウスに向精神薬(統合失調症の治療薬。主たる薬理作用は、神経伝達物質であるドーパミンの受容体の阻害である)を慢性的に投与して*Fabp7*遺伝子の発現を調べました。その結果、薬によって発現が増加することはありませんでした。このため、*FABP7*遺伝子の発現変化は、疾患によるものと考えられます。

次に、*FABP7*遺伝子のゲノム上の個人差が、統合失調症の発症に影響するかどうかを、*FABP7*遺伝子のSNPを調べることによって検討しました。その結果、アミノ酸変化を伴うSNPを含む*FABP7*遺伝子の領域が、日本人の統合失調症の発症に関連していることが分かりました(図11)。*FABP7*タンパク質の中で、アミノ酸が変化する場所は、DHAが結合する部位の近傍にあり、アミノ酸の変化によってDHAに対する結合能が変わることが示唆されます。このため、日本人統合失調症の場合には、*FABP7*タンパク質とDHA結合(あるいはARA結合)の強さの違いが疾患感受性に影響を与えている可能性があると考えられます。

以上のことから、*FABP7*遺伝子は、脳での発現レベルの変化やゲノム上のSNPによって、統合失調症のなりやすさに効果を及ぼしていると考えられます。また、ヒト統合失調症における死後脳での発現増加やSNPの関連は、マウスのQTLピークの高さと同じ様に、男性でよりはっきりしたものであったため、*FABP7*遺伝子の効果には性差があり、統合失調症の性別による病像の違いにも関係している可能性があります。

### 3. 今後の期待

統合失調症は、いくつもの遺伝子と環境要因などが複雑に関与して発症すると考えられていますが、詳しいことはよくわかっていません。今までの研究では、グルタミン酸受容体(特にNMDA型受容体)を介する神経伝達の障害や、微細な神経発達障害が大きな原因であると考えられてきました。今回、マウスの解析からスタートして得られた*FABP7*という遺伝子は、上記2つの仮説のどちらも説明できる因子で、注目に値します。

母体が飢饉に襲われたときに子供が成長すると、統合失調症ばかりでなく、肥満や高血圧などの疾患の発症率も増加すると言われていています。この説明として、飢餓状態では胎児はエネルギーや電解質を最大限に有効利用すべく体質を適応させますが、大人になって栄養や電解質が十分な状況になると、胎児の時期に置かれた環境へ適応した体質であるために、かえってカロリー蓄積や電解質の体内保持が過剰になってしまうからだと考えられています。この機構は、「胎児プログラミング」と呼ばれています。統合失調症の死後脳で*FABP7*遺伝子の発現が高かったのは、統合失調症の特徴のひとつを持つC3マウスが脳の発達期で*Fabp7*遺伝子の発現が低く、成長後かえって発現が高くなることと合わせて考えた場合、一部の統合失調

症の患者には脳の発達期にDHAやARAなどの（必須）不飽和脂肪酸の代謝不全があり、それを補うべく成長後に*FABP7*遺伝子の発現が高まっているという、胎児プログラミングの機構を連想させます。

妊娠中の栄養状態と疾患に関しては、妊娠中に葉酸というビタミンを十分取ることによって二分脊椎<sup>\*16</sup>の発症を予防できることが知られており、すでに対処策が確立しています。しかし、統合失調症の発症予防に関しては、現状では全く手つかずの状況でした。今回の研究成果をもとにして、妊娠中の（必須）不飽和脂肪酸の適正な摂取が、統合失調症の発症予防に役立つかどうかを調べるのが、今後の重要な研究ポイントになってくると考えられます。またその際、*FABP7*の遺伝子多型と不飽和脂肪酸摂取状況という、遺伝的要因と環境要因との相互作用の観点も大切な課題となるでしょう。

（問い合わせ先）

独立行政法人理化学研究所

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 吉川 武男（よしかわ たけお）

Tel : 048-462-1111（内）7631 / Fax : 048-467-7462

脳科学研究推進部 嶋田 庸嗣（しまだ ようじ）

Tel : 048-467-9596 / Fax : 048-462-4914

独立行政法人科学技術振興機構

独立行政法人科学技術振興機構

Tel : 03-3512-3524 / Fax : 03-3222-2064

（報道担当）

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

独立行政法人科学技術振興機構 広報・ポータル部広報課

Tel : 03-5214-8404 / Fax : 03-5214-8432

## <補足説明>

### ※1 統合失調症

統合失調症は、人口の約1%が罹患すると言われている精神疾患で、思春期・青年期に発症することが多い。幻覚や妄想、思考の障害、自発性の低下、感情の平板化などを主要な症状とし、社会的機能低下も問題となる。統合失調症の発症には、他の多くの精神疾患と同様に複数の遺伝的要因と環境要因が複雑に相互に作用して

いると考えられているが、発症への個々の遺伝子の関与は大きくないといわれている。環境要因では、飢饉の他、妊娠中のインフルエンザ感染、冬季出生、周産期障害、母子のRh血液型不適合などが、統合失調症の発症率を若干増加させることが知られている。

## ※2 感覚フィルター機能

生体には、五感を通して絶えず感覚入力があるが、必要な感覚しか意識に上らないようになっている。これは、感覚情報が集まる視床という脳部位に感覚入力のフィルター機能があって、無秩序で過剰な信号が大脳皮質に行かないように感覚入力を制限しているためと考えられている。たくさんの人が雑談している、カクテルパーティーのような雑踏の中でも、自分が興味のある人の会話、自分の名前などは、自然と聞き取ることができる「カクテルパーティー効果」も、この感覚フィルター機能に基づいている。統合失調症では、この感覚フィルター機能に障害があるために、不必要で無関係な信号が大脳皮質に過剰に伝達され、思考障害や困惑などの症状が起こる一因になっていると示唆されている。

## ※3 Fabp7

*Fabp7* 遺伝子が作るタンパク質は、「脂肪酸結合タンパク質」であり、類似の遺伝子が複数あり、ファミリーを形成している。現在のところ、*Fabp1* から *Fabp9* の 9 種類が知られている。**Fabp7** タンパク質は、別名「脳型脂肪酸結合タンパク質」と呼ばれ、体内の組織では脳内で多く発現している。脳の発達期では未分化な神経幹細胞に多量に発現するが、大人になると発現量は減少し、アストロサイトというグリア細胞の一種に局在するようになる。結合する脂肪酸として、(必須) 不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸 (DHA) やアラキドン酸 (ARA) に親和性が高い。このように、**Fabp7** タンパク質は脳発生初期の未分化な神経幹細胞の中にたくさんあり、分化したニューロンにはほとんど見当たらないことから、機能の一部として、未分化な神経幹細胞の増殖あるいは分化 (すなわち神経新生の過程) に関わっていると考えられている。

## ※4 不飽和脂肪酸

脂肪酸は、長鎖炭化水素の 1 価のカルボン酸である。一般式  $C_nH_mCOOH$  で表わせる。細胞膜脂質の構成成分や神経細胞を取り巻くミエリン脂質の構成成分として利用される。炭素鎖に二重結合あるいは三重結合を有しない脂肪酸は飽和脂肪酸、炭素鎖に二重結合、三重結合を有する脂肪酸は不飽和脂肪酸と呼ばれる。例えば、炭素数が 16 個の飽和脂肪酸はパルミチン酸、炭素数が 18 個で二重結合が 1 つの不飽和脂肪酸はオレイン酸、炭素数が 18 個で二重結合が 2 つの不飽和脂肪酸はリノール酸である。ドコサヘキサエン酸 (DHA) は、炭素数が 22 個、二重結合が 6 個の不飽和脂肪酸で、リノレイン酸から合成される。アラキドン酸 (ARA) は炭素数が 20 個、二重結合が 4 個の不飽和脂肪酸であり、リノール酸から合成される。DHA や ARA は母乳に含まれるが、乳児では合成能が弱いといわれている。飽和脂肪酸はエネルギー源として代謝されるが、不飽和脂肪酸は不足すると皮膚障害、不妊などが引き起こされることから、いろいろな生体機能を担っていると考えられる。



## ※5 神経新生

脳の中には、1,000 億個のニューロン（神経細胞）と、その 10 倍の数のグリア細胞（神経膠細胞）が存在し、精密なネットワークを形成している。ネットワーク構築のためには、脳の細胞の元になる細胞（神経幹細胞）が多数分裂して数を増やし、ニューロンやグリアの細胞に変化する（分化する）ことが必要である。この過程を「神経新生」と呼ぶ。すなわち、神経幹細胞は分裂して自己を複製し、その存在を維持しつつ、神経細胞やその他の脳を構成する多様な細胞へ分化している。海馬では神経幹細胞は海馬歯状回顆粒層下層と呼ばれる特定の領域に存在するが、加齢とともに減少することが知られている。

## ※6 一塩基多型

ヒトの染色体には、およそ 30 億の塩基対があるが、その配列は個人間で異なっていて、配列の違う部分を一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）という。SNP は、1,000 塩基に 1 つ程度あり、個人の体質的基盤の一因と考えられている。

## ※7（必須）不飽和脂肪酸、必須脂肪酸

必須脂肪酸は、体内で合成されないために外界（通常は食事）から摂取する必要がある脂肪酸のこと。ヒトにとってどの脂肪酸が必須であるかは、現時点では判断が分かれる。一般にはリノール酸、 $\alpha$ -及び  $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸を必須脂肪酸と定義することが多い。ただし、 $\gamma$ -リノレン酸及びアラキドン酸は、リノール酸を原料として体内でも合成される不飽和脂肪酸であるため、必須脂肪酸から除外され、（必須）不飽和脂肪酸と表記される場合もある。しかし、これらにしても体内で合成される量だけでは必要量を満たすことができないため、体外からの摂取は不可欠といえる。必須脂肪酸は、多くの代謝過程ではたらいっているため、不足したり種類のバランスが悪かったりすると、体調を崩す原因になることが示唆されている。

## ※8 Synopses

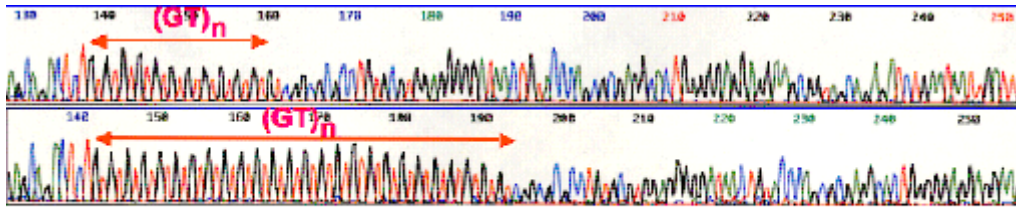
「概要」とか「大意」という意味であるが、『*PLoS Biology*』誌に掲載される論文の中で、幅広い分野の読者の関心を惹きつけ、理解を助ける目的で、編集者が特に選んで scientific writer に要約文をつけさせたもの。

## ※9 エンドフェノタイプ(中間表現型)

精神疾患は、患者の体験する主観的な症状に基づいて診断分類しているが、疾患の原因解明という生物学的な研究をする場合、もう少し客観的に測定できる指標を対象にするのが望ましいと考えられている。理想的にはこのような指標は、(1) 患者および程度は弱い家族でも認められる（つまり疾患とかなりオーバーラップする遺伝的基盤で規定される）(2) 病状や投薬によってあまり変化を受けず、長期にわたって安定している (3) 量的に測定可能である、などの条件を満たすものである。疾患による外見的な症状より、原因に近い（原因と症状の中間に位置する）ものを想定しているので、中間表現型と呼ばれる。統合失調症における中間表現型としては、PPI の低下の他、作業記憶障害、眼球運動障害などが考えられている。

## ※10 DNA マーカー

B6 マウス由来のゲノムか、C3 マウス由来のゲノムかを区別するために用いた、ゲノム上の配列の違いで、SNP やマイクロサテライトマーカー (ゲノム上の至る所にある 2~4 塩基の繰り返しで、B6 マウスと C3 マウスで繰り返しの数が違うもの) を指す。



マイクロサテライトマーカーの例:  
B6マウスとC3マウスでは、(GT)繰り返しの数が異なる。

## ※11 多価不飽和脂肪酸

炭素鎖に二重結合あるいは三重結合が 2 つ以上ある不飽和脂肪酸のことをいう。室温では柔らかい状態か、液体状である。大豆油、ひまわり油などに多く含まれている。魚の脂肪は主に多価不飽和脂肪酸である。

## ※12 n-3 系、n-6 系

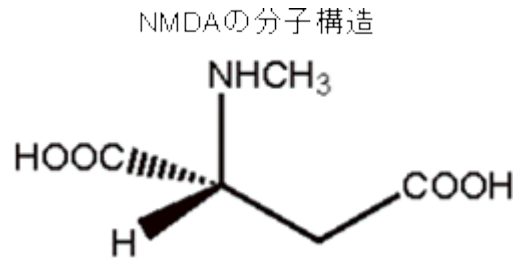
二重結合を複数有する多価不飽和脂肪酸には、n-3 系と n-6 系がある。脂肪酸を構成する炭素を、メチル基の方から数えて、最初の炭素を n、2 番目の炭素を n-1 と数える。n-3 系とは、メチル基の方から調べて、最初に存在する二重結合が、n-2 の炭素と n-3 の炭素の間に存在する多価不飽和脂肪酸のこと。n-6 系では、最初の二重結合が、n-5 の炭素と n-6 の炭素の間に存在する。n-3 系の多価不飽和脂肪酸 (ω3 脂肪酸) は、α-リノレン酸→エイコサペンタエン酸 (EPA : eicosapentaenoic acid) →ドコサヘキサエン酸 (DHA) へと代謝される。n-6 系の多価不飽和脂肪酸 (ω6 脂肪酸) は、主としてリノール酸として摂取され、生体内では、アラキドン酸に代謝される。

## ※13 アストロサイト

アストロサイト (astrocyte) は中枢神経系に存在するグリア細胞のひとつ。アストログリア (astroglia) とも言う。多数の突起を持ち、星型の形態を示すため、星状膠細胞という日本語訳もある。神経細胞への栄養補給、神経線維の保持、脳の血管基底膜に突起を接して、血液脳関門の閉鎖機能の維持に寄与している役割などが示唆されている。

## ※14 NMDA 受容体

NMDA は、N-methyl-D-aspartate の略で、アミノ酸のひとつであるグルタミン酸が神経伝達物質として使われる際の受容体の一種に結合する。グルタミン酸が NMDA 受容体に結合すると、神経細胞の興奮が起こる。NMDA 受容体は、脳の広汎な部位に存在し、記憶、学習、神経可塑性などに関与していると考えられている。



## ※15 フェンサイクリジン(PCP)

フェンサイクリジン (phencyclidine) は、幻覚剤であり精神異常誘発物質である。1950 年代に米国の製薬会社パーク・デービス社により麻酔薬として開発されたが、のちに精神異常の副作用を示すことが判明したために使用が断念された。薬物乱用者に現れる症状から、統合失調症のモデル薬剤とされた。NMDA 受容体のイオンの通り道に結合し、NMDA 受容体の働きを阻害する。

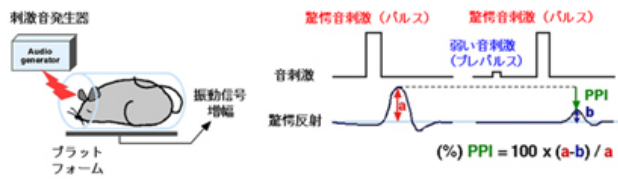


## ※16 二分脊椎

二分脊椎（神経管閉鎖障害／神経管欠損症）は、生まれつき脊椎の癒合が完全に行われず一部開いたままの状態にあることをいう。脳からの命令を伝える神経の束（脊髄）が形成不全を起こして、様々な神経の障害を伴った症状が出現する。主に腰椎、仙椎に発生するが、その部位から下の運動機能と知覚が麻痺したり、合併症として脳に異常を生じたり、さらに膀胱や直腸の機能にも大きく影響を及ぼすことがある。

原因のひとつとして、細胞分裂や成熟に不可欠なビタミン葉酸欠乏との関係が指摘されている。4mg/日の葉酸を投与することによって、神経管欠損症の72%は予防可能であるとの報告もある。米国、カナダ、英国などでは、妊娠可能な全女性に対して「妊娠の4週間前から妊娠12週まで、0.4mg/日の葉酸を摂取すること」を勧告している。日本でも、厚生労働省が、妊娠適齢期の女性すべてに対して、緑葉野菜や豆類など葉酸を多く含む食品を食べ、1日に0.4mgの葉酸を摂取するよう、2000年に勧告した。

## PPI (prepulse inhibition : プレパルス抑制)



突然の音刺激に対する驚愕反応は、その直前に驚愕を引き起こさない弱い同種の刺激を差し挟むことにより抑制される現象をいい、感覚運動情報制御機能 (sensorimotor gating) を反映する指標の一つと考えられている

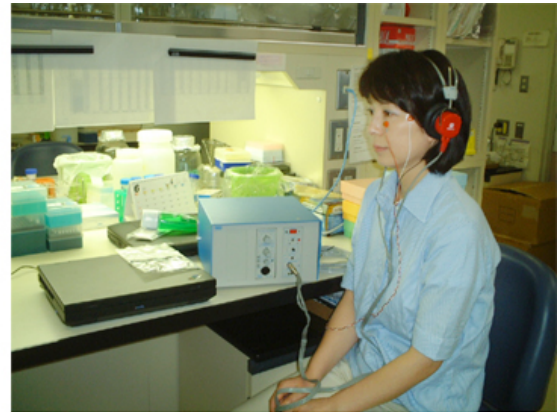


図1 PPIの測定方法

左図はマウスでPPIを計測する場合で、右図はヒトで計測する場合である。ヒトの場合は、ヘッドホンで音刺激を与え、眼の横の眼輪筋から筋電図を測定して驚愕反射の大きさとする。

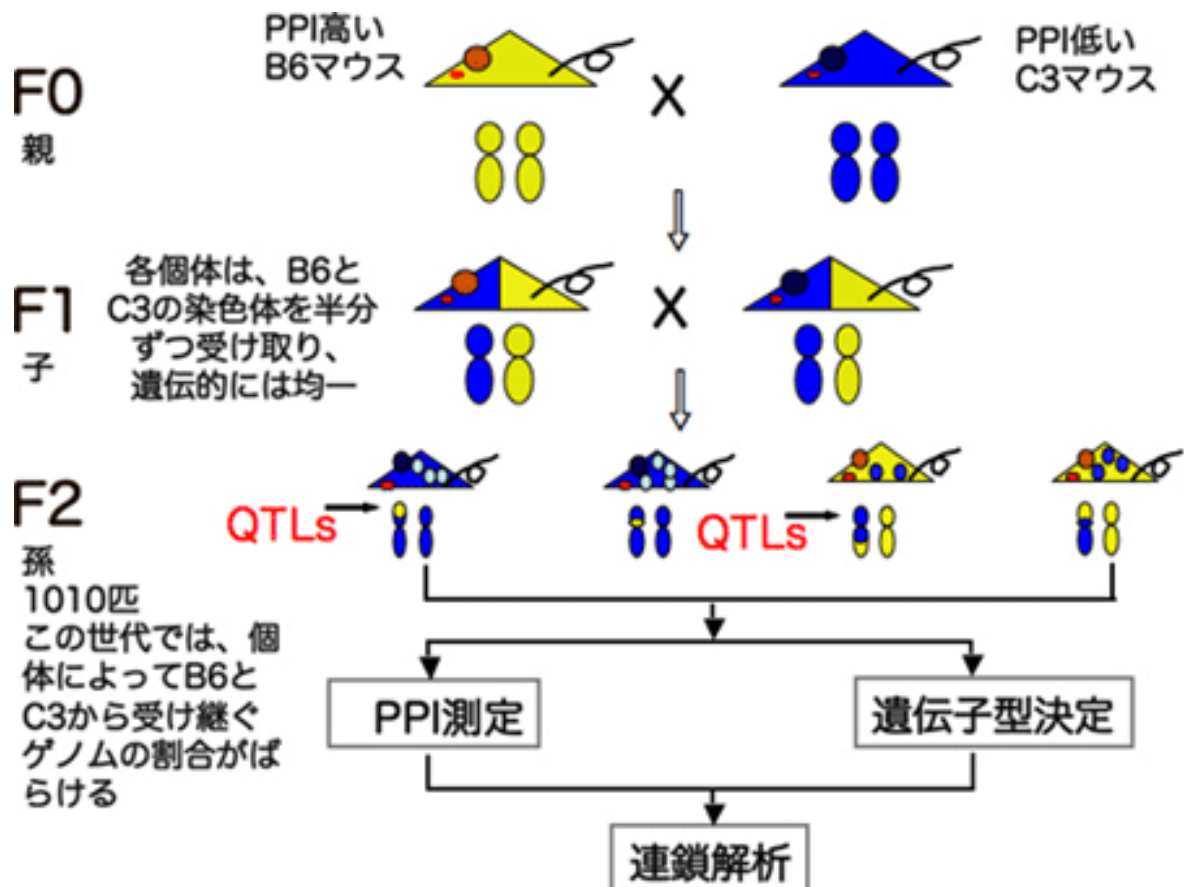


図2 QTL解析の手順

孫の世代 (F2 世代) になると、親の世代 (F0 世代) から受け継ぐゲノム (染色体) の割合がばらけ、さまざまな遺伝的背景を持ったマウスができる。それに伴って、さまざまな表現型 (今の場合、PPI) を示すマウスができる。各個体について、表現型

と遺伝的バックグラウンドを調べて連鎖解析をすることによって、ゲノム（染色体）のどの部分が表現型（PPI）に関係しているかがわかる。

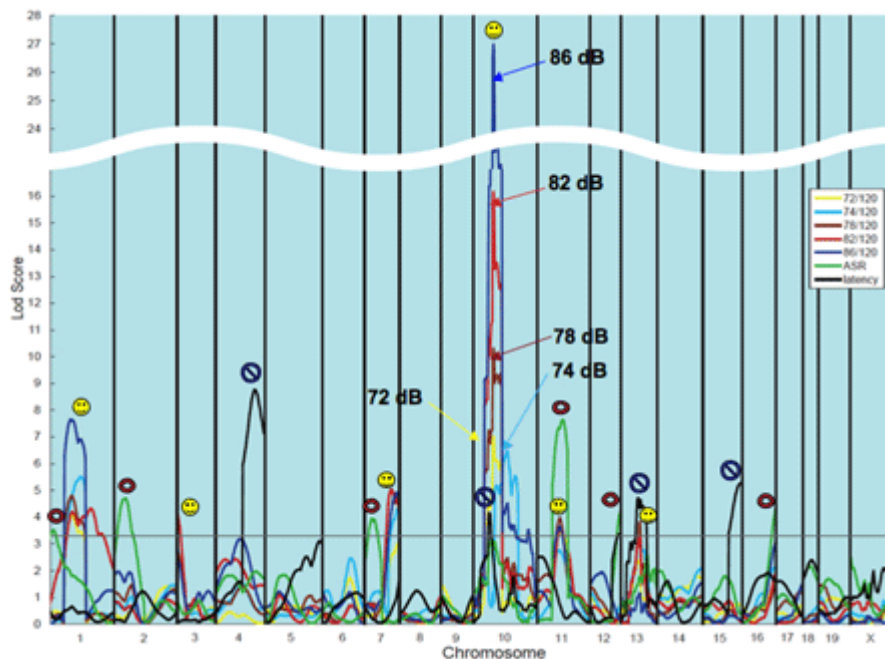


図3 マウス 1,010 匹の QTL 解析の結果

横軸は、マウスの染色体番号を表している（マウスは 19 本の常染色体と XY の性染色体からなる）。縦軸はロッドスコアで、この値が高いほど効果の強い遺伝子がある場所が存在する可能性が高くなる。ロッドスコアが 3.4 以上あるところを、可能性の高い場所と考えている。

- 😊 は、PPI のロッドスコアのピークがある場所。PPI は、72dB, 74dB, 78dB, 82dB, 86dB と、5 種類のプレパス音量を検討している。パルス音は 120dB である。
- ⊕ は、驚愕反射の大きさ（ASR : acoustic startle response）を制御する遺伝子が存在する場所を示している。
- ⊖ は、潜時（パルス音を与えてから筋反射が生じるまでの時間）を制御する遺伝子が存在する場所を示している。

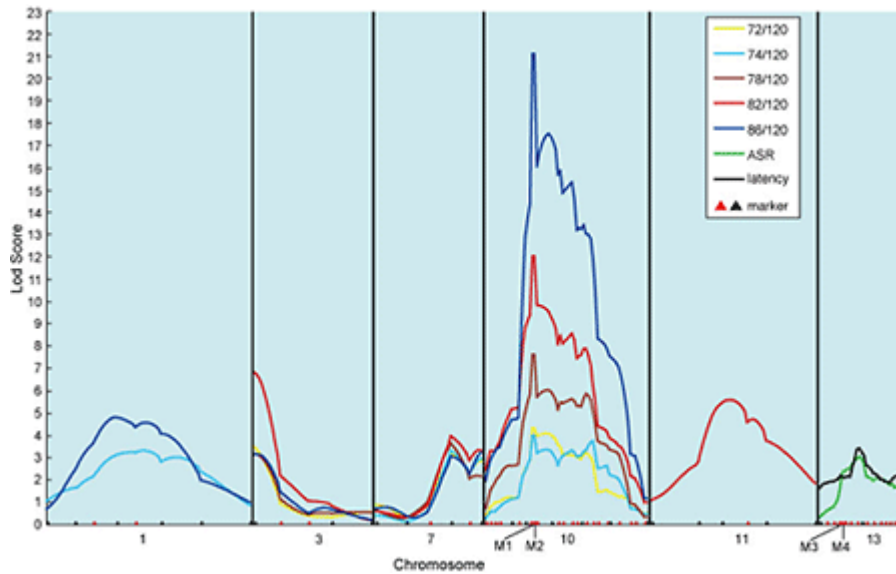


図4 雄マウスの詳細な QTL 解析の結果

図3で、QTL ピークが得られた染色体について、DNA マーカーを増やして解析した (M1 ~ M4 はその一部)。雄の個体 (497 匹) のみを用いて QTL 解析した結果。染色体 10 番に、86dB のプレパルス音に対する PPI に関して、最も高いロッドスコアのピークがみられる。

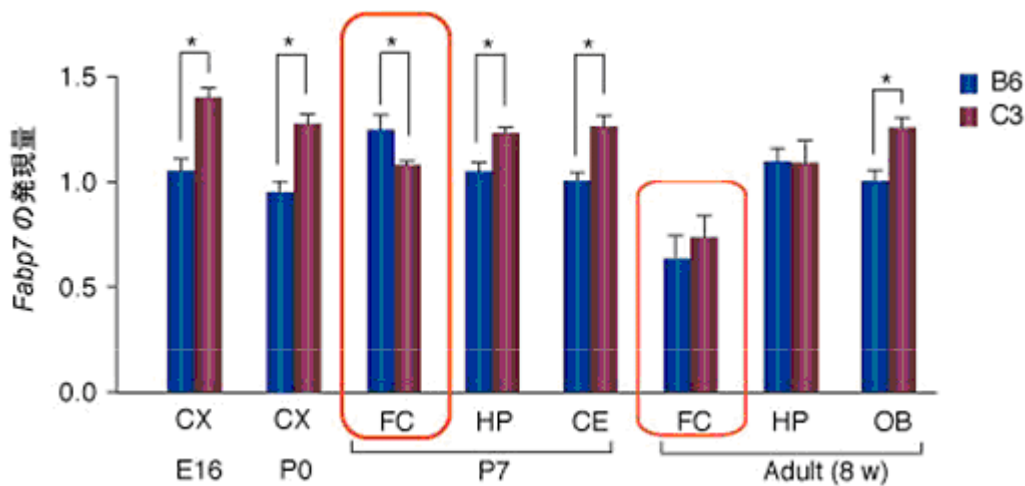


図5 発生時期、脳部位別の *Fabp7* 遺伝子の発現量

B6 マウスと C3 マウスにおいて、*Fabp7* 遺伝子の発現量をいろいろな発生時期、脳部位で比較した。

CX: 大脳皮質  
 FC: 前頭葉  
 HP: 海馬  
 CE: 小脳  
 OB: 嗅脳

E16: 胎生 16 日目  
 P0: 生後すぐ  
 P7: 生後 7 日目  
 Adult (8 W): 生後 8 週齢  
 \*統計的に有意差があるもの ( $P < 0.05$ )

C3 マウスは、B6 マウスと比べて、生後 7 日目の前頭葉で *Fabp7* の発現量が低いが、生後 8 週齢の成体では増加傾向となっている。

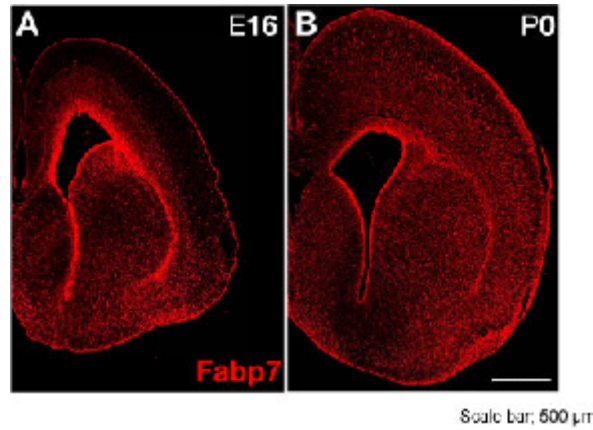


図 6 胎生期と新生児期の *Fabp7* タンパク質の発現

*Fabp7* タンパク質は抗体で赤く染まっている部分に発現している。脳は前額断切片である。胎生 16 日 (E16) と出生直後 (P0) で、*Fabp7* タンパク質は多量に発現されているが、特に脳室周囲 (神経新生が盛んな場所: 真ん中の穴の空いた場所が脳室で、その輪郭部分が明るく染まっている。この部分を脳室周囲という) に多く見られる。

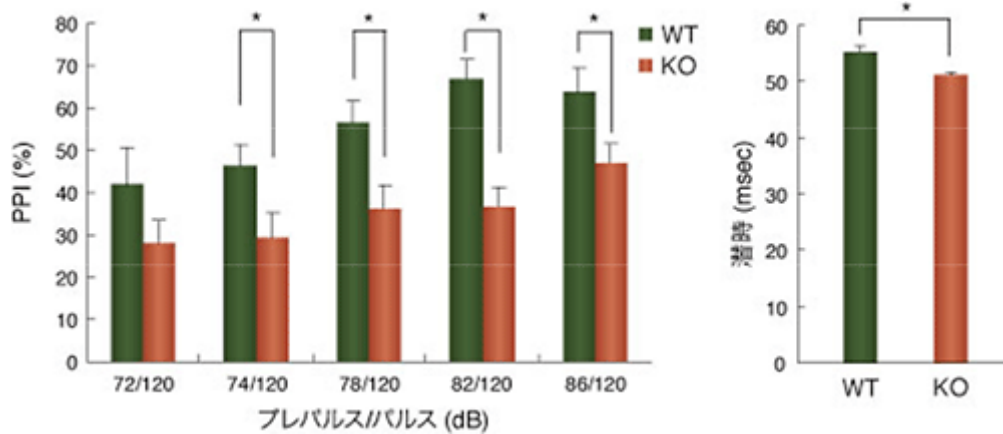


図 7 *Fabp7* ノックアウトマウス (KO) と野生型マウス (WT) における PPI と潜時

*Fabp7* ノックアウトマウスでは、プレパルスが 74dB, 78dB, 82dB, 86dB で、野生型と比べて PPI が有意に低下している (左図)。また、ノックアウトマウスは PPI 潜時も減少している (右図)。

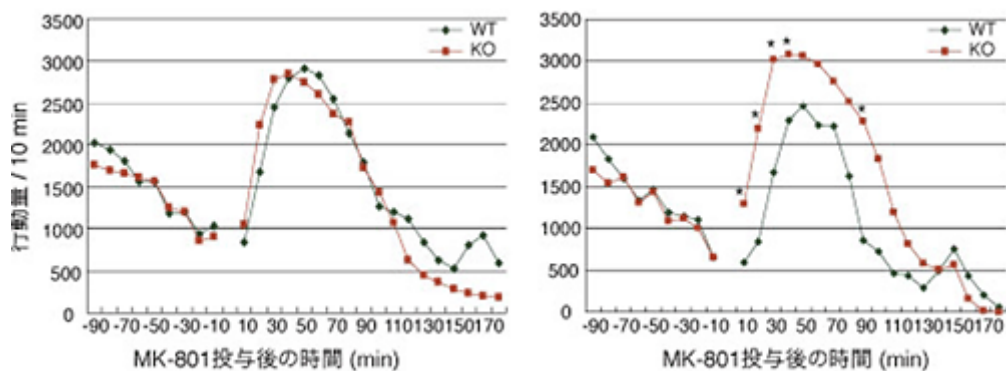


図8 MK-801 (NMDA 受容体の拮抗薬) 投与で誘発される行動量

MK-801 の初回投与では、*Fabp7*ノックアウトマウス (KO) と野生型マウス (WT) で、誘発される行動量に差異はないが (左図)、6 回目の投与後では、ノックアウトマウスの行動量の方が明らかに大きくなる (右図)。このことは、*Fabp7*ノックアウトマウスは MK-801 (NMDA 受容体の拮抗薬) の反復投与に感受性が高いことを示している。

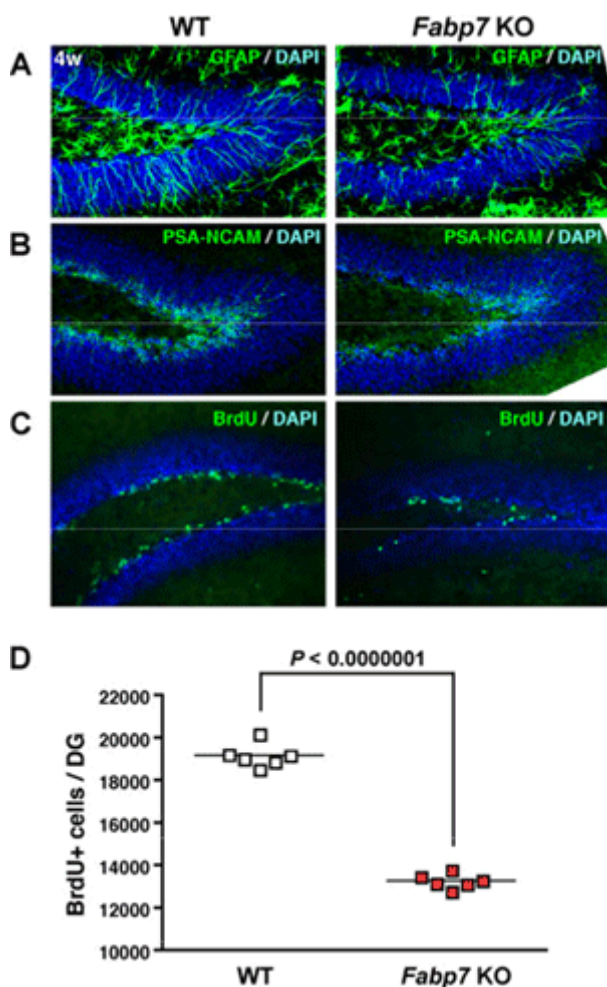


図9 野生型 (WT) と *Fabp7*ノックアウトマウスにおける神経新生

(A)(B) 生後4週齢の海馬の組織。神経幹細胞およびその系列細胞のマーカーである



GFAP と PSA-NCAM の発現はノックアウトマウスで減少している。DAPI は、細胞一般を染めるマーカーである。

(C) (D) 分裂増殖する細胞に取り込まれる BrdU (5-ブromo-2'-デオキシウリジン) の取り込みは、*Fabp7* ノックアウトマウスで減少している。

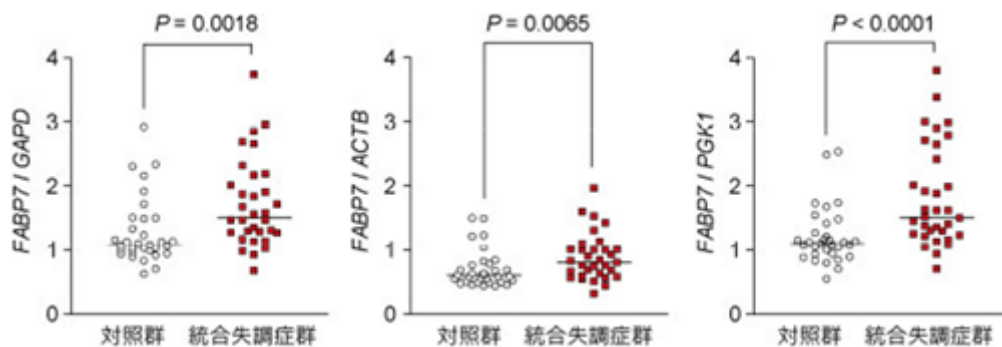


図 10 ヒト死後脳前頭葉における *FABP7* 遺伝子の発現

対照群と統合失調症群における *FABP7* 遺伝子の発現を、3 種類のコントロール遺伝子 (*GAPDH*, *ACTB*, *PGK1*) を基準に測定したが、いずれも統合失調症群で *FABP7* 遺伝子の発現増加が認められた。

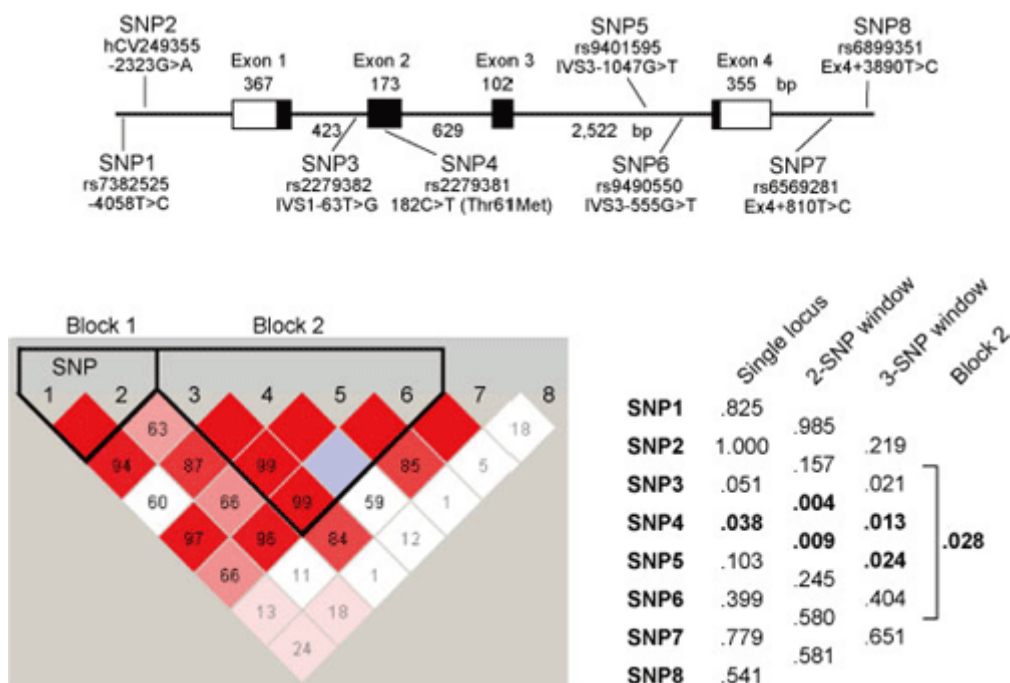


図 11 *Fabp7* 遺伝子の日本人統合失調症における遺伝解析

上図は、*FABP7* 遺伝子のゲノム構造と SNP の位置を表している。下図は、*FABP7* 遺伝子のゲノム領域のうち、Block 2 (SNP3, SNP4, SNP5, SNP6 からなる) が統合失調症に関

連していることを示す。SNP4 は、61 番目のスレオニンというアミノ酸がメチオニンというアミノ酸に変わる SNP で、特に関連が強い。(下右図 **Single locus** の列で、SNP4 のみが  $P$  value = 0.038 と低くなっているので、特に関連が強いと言える)