

統合失調症と気分障害

精神疾患の原因遺伝子を探る

BSI 分子精神科学研究チーム チームリーダー 吉川武男



吉川チームリーダー

物理や化学、遺伝子工学といった分野のバイオニアとして知られる理研で、いま「心の科学」の研究も進められている。「心の風邪」と呼ばれるほど発症者の多いうつ病をはじめ、躁うつ病、統合失調症(旧来の精神分裂病)、「パニック障害」とも呼ばれる不安障害など、精神疾患は多くの患者やその家族を悩ませ、社会的にも注目されているが、原因の究明はまだまだ進んでいない。その理由のひとつは、症状を客観化する手段がないことだ。理研脳科学総合研究センター(BSI)の分子精神科学研究チームでは、吉川武男チームリーダーを中心に、こうした精神疾患を客観化するために遺伝子に注目した新しい試みが進められている。

精神疾患と「感受性遺伝子」

精神疾患は二つに大別される。一つは統合失調症、もう一つはかつてはうつ病や躁うつ病と呼ばれていた気分障害である。この二大精神疾患ですら、分けられたのが20世紀初頭だというから、研究の歴史はまだ浅い。

「何かを研究する場合には、対象を客観的な指針に基づいて絞り込む必要があります。ところが精神疾患の診断は、相手の言葉だけによって決まる。採血して出た値で糖尿病だ、肝障害だといえる客観的な指標がないことが、研究を困難にしています」と吉川チームリーダーは語る。

では、ここでいう統合失調症とは、いったいどんな病気なのだろうか。

統合失調症者の感じる世界は、「自分の感情や欲望が、自己の心の動きではなく、自分の外の物のはたらきとして意識される」「自我は外の力の支配下に圧倒され、無力となっている。考えは外から押し入り、

自分の気持ちでないよその感情を持たせられ、表情は外から操られる……」(島崎俊樹『人格の病』より)といったもの。なるほど、客観的な手がかりを得るのはかなり難しそうだ。

ここで、吉川チームリーダーらが注目したのが遺伝子である。

これまでの統計的研究によって、精神疾患というのは家族の誰かが発病すると、他の構成員も発病する確率が高くなることがわかっている。

例えば、一卵性双生児と二卵性双生児の発症一致率を調べてみると、統合失調症の場合、遺伝的なバックグラウンドが同じ一卵性双生児の場合は、二人とも病気になる確率は50%なのに対し、二卵性双生児では10%以下に落ちる。

しかし、「逆の見方もできます」と吉川チームリーダーは話す。

一卵性双生児でもたかだか50%しか一致しないということは、遺伝以外の要素も関わっているということ。同じ遺伝的背景を持っていても、病気になったり、ならなかったりする。これは、どういうことだろうか。

「私たちの研究チームでは、こうした遺伝子感受性遺伝子と呼んでいます。この遺伝子があれば絶対発病するというわけではなく、ないよりは発症しやすいという意味です」

遺伝による疾患をまとめると、表①のようになる。そのひとつは、もしその病気の遺伝子を持っていれば、ほぼ100%発症するメンデル遺伝疾患といわれるもの。色盲や血友病、フェニルケトン尿症、小児の代謝異常などがこれにあたる。

「ところが、メンデル遺伝疾患は症状は重いか軽いか非常にまれ。現代の医学・生物

学が直面している問題は、むしろもうひとつの、複雑遺伝疾患といわれているものです」

複雑遺伝疾患とは、複数の感受性遺伝子によって規定される疾患である。ひとつの感受性遺伝子を持ったとしても、持ってない人より発症の確率が上がるにすぎない。遺伝的な形質表現型は複数の遺伝子で決まると同時に、遺伝子間の相互作用、環境要因、生活習慣といったものにも影響を受ける。

興味深いことに、こうした感受性遺伝子によると考えられる疾患には、精神疾患のほか、糖尿病とか高血圧、がん、脳卒中といったほとんどの生活習慣病が含まれるのだという。押し広げていえば人の性格や知能などもすべて、複雑遺伝のカテゴリーに入るのである。

さらに、メンデル疾患が病気か、病気でないかははっきりと分けられるのに対し、複雑遺伝疾患によるものは、正常から異常の間にはっきりとした境界線を引きにくい。

「糖尿病の血糖値にも、高血圧にも、正常域とはっきりとした危険領域の間に境界領域がある。量的な形質をとるわけです」

精神疾患にも同じことが言える。これが複雑遺伝疾患の特徴なのである。

候補遺伝子からのアプローチ

それでは分子精神科学研究チームでは、この複雑遺伝による精神疾患について、どのように研究を進めているのだろうか。

「ひとつの方法として、精神疾患の家系から採血したサンプルをもとに、連鎖解析をしています」

連鎖解析とは、病気の遺伝子があるとしたら、染色体のどこにあるかを調べる方法

複雑遺伝疾患とメンデル疾患の対比

	メンデル疾患	複雑遺伝疾患
頻度	稀	多い
責任遺伝子	単一	複数
浸透率	高い(~100%)	低い
遺伝子間相互作用	(-)	(+)
環境要因(生活習慣)	(-)	(+)
表現型	質的	量的
社会的コスト	+	+++

表①

である。具体的には、最低条件として兄弟が二人いて、双方とも統合失調症を発症し、かつ両親がそろっている家系にサンプルを求める。兄弟、両親の血液からDNAを抽出し、ゲノム上の遺伝的マーカーを調べていく。そして、病気が連鎖しているマーカーの周辺に病気の遺伝子があるという推測を立てるのである。

一方、さまざまな状況証拠から、どんな遺伝子が関わっているかという仮定を立ててアプローチする方法もある。例えば、臨床でドーパミン神経を遮断する薬が効くことから、逆に、統合失調症ではドーパミンの受容体や伝達に関係する遺伝子のどこかに異常が生じていることが予想される。

次にこうして得られた候補遺伝子を解析し、病気にどの程度関係しているか調べる。

「私たちは統合失調症を例にとり、NMDA型レセプターを解析してみました」

覚醒剤に似たある依存物質を人に投与

すると、統合失調症に非常に似た症状が出る。この物質はNMDA型のグルタミン酸受容体にくっついて、その機能を遮断することが予想されている。そこで、NMDA型レセプターの遺伝子が統合失調症に本当に関係するかどうかを調べたのだという。

この遺伝子には、遺伝子の発現を調節する領域(プロモーター領域)にGTという繰り返し配列があり、繰り返しの数が個人によって違う。この繰り返しの長さを調べた結果、統合失調症患者に長い繰り返しをもった人が多いことがわかった。GTが25回以上繰り返されている人の割合が、正常対象者に比べて高いのである(図①)。

それでは繰り返しが長いと、機能的にどうなるのだろうか。繰り返しの数が長くなれば長くなるほど、このプロモーター活性は弱くなる。この遺伝子が発現しにくくなるのである。そうすると、この遺伝子の作用が遮断され統合失調症の症状が起こり

やすくなると考えられる。

こうしたアプローチは統合失調症以外の精神疾患にも有効なようだ。例えば不安障害。過換気症候群や閉所恐怖症などいろいろな名称で呼ばれていた症状が、現在は、不安障害ないしパニック障害という言葉でまとめられている。この不安障害にも遺伝子が関わっているのではないかとということで、機能的な候補遺伝子解析が行われている。

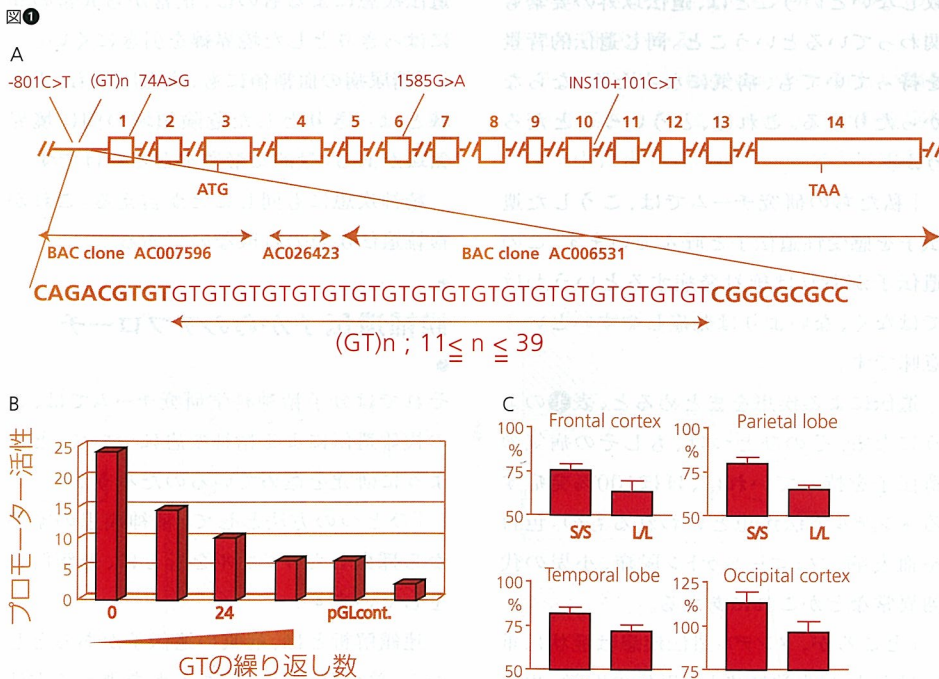
ここでもさまざまな家系を調べてみたところ、4塩基の繰り返し配列がプロモーター領域に複雑に集合していることがわかってきた。その繰り返し部分の全体の長さを調べると、ショート、ミディアム、ロングの3つのカテゴリーに分かれる(図②)。そして、不安障害を持つ人は、ミディアムのカテゴリーに含まれる人が非常に多いことがわかってきた。統合失調症と同様、DNA中のある繰り返しが病気に関係していると考えられる例である。

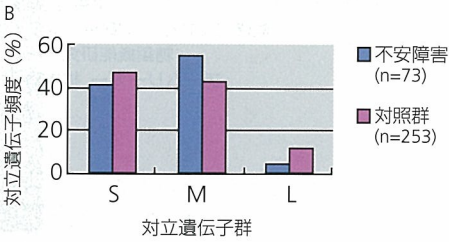
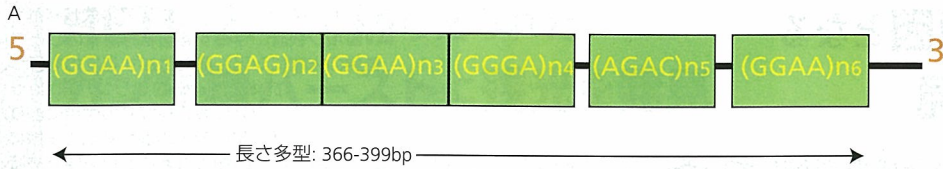
動物を使った「絶望モデル」

分子精神科学研究チームでは、うつ病や躁うつ病などの気分障害についても、候補遺伝子を調べるかわら、動物実験からのアプローチを進めている。

気分障害が統合失調症などと異なる点は、見た目にも元気がなくなったり、逆に極端にハイな状態になって行動が増えるなど、客観的症状が見られることである。また、ストレスをかけると多くの人がうつ状態になる。

「これを動物にも類推し、ストレスをかけて動きを見ることで、人間のうつ病などのモデルになるのではないかとわれています」





$P=0.0059$

表①:メンデル遺伝疾患と複雑遺伝疾患の対比
 図①: (A)NMDAプロモーター領域に繰り返されるGT配列
 (B)GT配列の長さでプロモーター活性の関係
 (C)GT配列の遺伝子型(S:short, L:long)と死後脳におけるNMDA受容体数の関係
 図②:不安障害の候補遺伝子上に見られる繰り返し配列
 図③:学習性無力の実験とDNAチップ解析。電流を流した部屋の中でどこにも逃げられないことを悟った(無力を学習した)マウスは、一端動かなくなると、何週間も何回テストしても動かない状態が続く。慢性的うつ状態に似たモデルとされる。

● 文責: 広報室
 監修: 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
 取材・構成: 小野啓子

図②

精神疾患というと高度な脳の機能を想像してしまうのだが、実験に使われる動物にも、ヒトと同じような症状が現れるものだろうか。

「思考や認知というのは大脳の新皮質など高次の脳に関係するといわれていますが、感情や食欲、情動といったものは、脳でも辺縁系という、進化的には古い脳が大いに関係しているといわれています。マウスやラットにも辺縁系はありますから、気分の変動、食欲不振などがありうるわけです」

ここで吉川チームリーダーは、「絶望モデル」という興味深い実験を示した。マウスをビーカーの中で泳がせたり、しっぽを計測器に固定して懸垂させた状態で動きを観察した場合、一定時間の間にどのくらいあきらめて動かない状態にいるかを調べるのである。この結果、あきらめやすさは、マウスの種によって異なることがわかってきた。個性ではなく、種の素因として違うことから、あきらめやすさに遺伝的な要因があると考えられるわけである。あきらめやすい体質がどの遺伝子によって決まっているのか、もしわかればヒトのうつ病の原因遺伝子を探す手がかりになるかもしれない。

次に、マウスの染色体上のどこにその遺伝子が載っているかを探る。

「ストレスに強い種C3という種とストレスに弱いB6という種をかけあわせて、第二世代を560匹作りました」

分子精神科学研究チームでは、これらの一頭体ごとにテストにかけて無動時間を計り、DNAをとり、マウスの染色体すべてを連鎖解析した。

「両方のテストであきらめやすい遺伝子は染色体の8番と11番にあり、他にもいく

つかの遺伝子について存在部位の候補がわかってきました」

ところで、実際にうつ病を発症したときには、どの遺伝子が増えているのだろうか。それを調べたのが、「学習性無力モデル」である(図③)。

学習性無力状態(Learned Helplessness=LH)になったラットにおいて、どういう遺伝子の発現が増えているかを遺伝子チップで調べ、かつ、現在うつ病の治療に使われている二種類の抗うつ薬を投与し、再び遺伝子チップで調べる。こうして抗うつ薬で狙うべきターゲット遺伝子が絞られれば、より選択的な薬ができる。また、抗うつ薬の効かない難治性のうつ病についても、将来は原因となっていた未知の遺伝子が明らかになることで、新しい製薬の手がかりができるかもしれない。

精神疾患遺伝子は不利な遺伝子か?

これまで精神疾患の研究においては、人権保護の問題から、家系を集めて遺伝的な研究をすることが難しい時代が続いていた。最近になって社会での理解が進み、全国組織の解析グループができて研究が進み始めたところである。

図③

