

統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果から病態解明へ 22q11.2 欠失を例に

尾崎紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野

精神疾患の診断は未だ症状に依拠しており、その病態は不明であり、病態に即した創薬による疾患克服の糸口は見出せていないのが現状です。私たちは精神疾患の克服には病態解明こそ不可欠と考え、自閉スペクトラム症(ASD)、統合失調症(SCZ)の発症に強く関与するゲノム変異の探索を実施して来ました。例えば、ASD、SCZ を対象として、全ゲノムにわたつゲノムコピー数変異(CNV)解析を実施し、各患者群の約 9%において発症関連 CNV を同定し、さらに個々の関連 CNV を数理解析した結果、ASD、SCZ 共通のシナプス等病態パスウェイを同定しています。

同定した CNV の一つである 22q11.2 欠失を有する患者には、先天性心疾患、口唇口蓋裂、免疫疾患、内分泌疾患等の様々な身体疾患とともに、小児期に ASD、注意欠如多動症、不安症、てんかん、青年期に統合失調症、気分障害、中年期からパーキンソン病とライフステージ縦断的に多様な精神神経疾患が起こり得ます。これら 22q11.2 欠失に関する知見を活かしたゲノム診断により、多診療科の連携による疾患の早期発見と適切な介入から予後改善に繋げることが重要と考えております。

また 22q11.2 欠失患者・家族から「原因となる 22q11.2 欠失が精神神経疾患発症のリスクであることがわかっているなら、予防や治療の手立てはないのか」「心臓病があっても使える精神科治療薬が出来ないのか」との願いを伺っております。この様な患者・家族の想いを踏まえ、私たちは 22q11.2 欠失に起因する病態の解明から病態に基づく治療法の開発を目指し、本欠失の影響が多臓器に及ぶことに着目して脳と心臓・免疫との相互作用も考慮しながら、患者 iPS 細胞由来の神経系や心筋細胞、ゲノム編集で作製したモデルマウスなどを対象とした解析を実施しております。

アセフェート経口投与によるマウスの情動認知行動影響

種村健太郎

東北大学大学院・農学研究科

ヒト中枢神経系の発生-発達期は、その基本構造が遺伝情報を基に形成されると共に、適切な神経活動に依存して緻密な神経回路が形成される時期である。従って、外因性の神経作動性化学物質によるこの時期の神経活動のかく乱は、正常な神経回路形成を妨げられた状態が固定され、成熟後に情動-認知行動異常として顕在化する恐れがある。しかし従来の神経毒性試験は、成熟動物を用いた末梢神経影響評価が中心であり、こうした遅発性の情動認知行動異常を検出し難い。以上のことから、我々はマウスを用いて、特に情動認知行動について定量的に解析することを目的として、バッテリー式の行動解析系を構築し、情動認知行動への影響を評価してきた。さらに行動影響に対応する神経科学的な物証の収集により、遅発性中枢神経毒性の発現メカニズム解析を進めてきた。

本シンポジウムにおいては、被検化学物質として農薬アセフェートを用いた結果を中心に報告する。尚、アセフェートはヒトを含めた哺乳類に対しては比較的安全な有機リン系殺虫剤であり、アセチルコリンエステラーゼ阻害により殺虫活性を示す。このアセフェートを幼若期(2週齢)、あるいは成熟期(11週齢)の雄マウスに単回強制経口投与し、12-13週齢時に行動解析を実施した。その結果、幼若期高用量投与群には不安関連行動逸脱、記憶異常、情報処理能低下が認められた。成熟期高用量投与群においても記憶異常が認められたが、幼若期高用量投与群の示した異常とは質的に異なるものと推察された。さらに遺伝子発現解析から、幼若期高用量投与群の脳皮質に神経細胞軸索機能異常が生じていること、また、成熟期高用量投与群の海馬に機能低下が示唆され、こうした異常は行動異常に対応する神経科学的物証の一側面であると考えられた。

AUTS2 遺伝子と脳神経発達、そして精神疾患

星野幹雄

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部

脳神経系の発達は厳密な遺伝子プログラムにより制御されているが、様々な環境要因の影響を受けることも知られている。例えば、外因性の化学物質によって適切な神経回路形成が妨げられ、時には発達障害や精神疾患の遠因となる可能性も示唆されている。しかしながら、どのようにして神経発達の遺伝子プログラムが攪乱されているのかについては未解明の部分が多い。AUTS2 (Autism Susceptibility Candidate 2) は、自閉症スペクトラム障害、知的障害、ADHD、気分障害、統合失調症、言語障害、薬物依存など様々な疾患に関連することがわかっている遺伝子である。本シンポジウムで星野の前に発表する東北大学の種村は、幼若期および成熟期マウスに対する農薬アセフェートの投与により、海馬と大脳においてこのAUTS2 遺伝子の発現が低下すること、さらにそれぞれの時期の投与で異なる行動異常を呈することを見出した。このことは、外因性の化学物質が神経発生に関わる重要な遺伝子の発現を変化させ、脳神経系の発達に影響を及ぼしうることを示唆している。星野らは、マウス動物モデルを活用することによって、AUTS2 遺伝子・タンパク質が大脳皮質、海馬、小脳の発生に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。本シンポジウムでは、AUTS2 が脳神経系の発生・発達に果たす役割について詳述し、さらにその機能異常によっていかに脳機能が損なわれ、様々な症状を呈するに至るのかについても概説する。さらに、外因性化学物質との関連についても考察する。