

Intact 5-HT_{2A} Receptor Exons and the Adjoining Intron Regions in Schizophrenia

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石垣, 達也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1069

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 216号	学位授与年月日	平成 8年 3月26日
氏名	石垣達也		
論文題目	Intact 5-HT _{2A} Receptor Exons and the Adjoining Intron Regions in Schizophrenia (精神分裂病における 5-HT _{2A} 受容体遺伝子のエクソンと隣接するイントロン領域は正常)		

博士(医学) 石垣達也

論文題目

Intact-5-HT_{2A} Receptor Exons and the Adjoining Intron Regions in Schizophrenia
(精神分裂病における5-HT_{2A}受容体遺伝子のエクソンと隣接するイントロン領域は正常)

論文の内容の要旨

1954年に、GaddumとWooleyは、幻覚を惹起するLSDがセロトニン受容体に結合するという所見から、精神分裂病がセロトニンの機能障害と関連があるのではないかと推測した。その後、精神分裂病患者の血液、血小板、死後脳、脳脊髄液などを検体とした5-HTや5-HIAAの定量的研究、受容体研究などがなされ、セロトニン系の異常がいくつも報告されたが、追試により否定される所見も少なくなく、一定の結論には達していない。

近年、薬理学的研究から、clozapineやrisperidoneなどのドパミンD₂受容体の比較的弱い遮断作用とセロトニン受容体(5-HT_{2A}など)の強い遮断作用を併せ持つ薬剤が、従来のD₂受容体遮断薬(haloperidolなど)では難治であった精神分裂病患者にも有効であることが報告されている。これは、精神分裂病の病態生理に、セロトニン系神経伝達が何らかの関与をしている可能性があることを支持する所見として注目されている。

一方、多くの臨床遺伝学的研究からは、精神分裂病の発病に遺伝が寄与していることが明らかにされている。過去5年間で精神分裂病の病因との関与が推測されるタンパク質が次々にクローニングされ、変異の検出や関連・連鎖の研究報告が相次いでいるが、明らかな病因遺伝子はまだ同定されていない。5-HT_{2A}受容体遺伝子は、1991年にクローニングされ、1416塩基対(471個のアミノ酸)からなることが確認された。さらに1992年には、これが3つのエクソンから構成されることが明らかにされた。

今回、5-HT_{2A}受容体遺伝子に、精神分裂病の病因に関わる変異があるかどうかを検討することを目的として、一連の実験を行なった。

【対象】対象は158人の精神分裂病患者と150人の健常対照者であり、説明による同意をもとに採血・臨床評価のための面接を行なった。

【方法】血液からヨウ化ナトリウム法によりDNAを抽出した。Polymerase Chain Reaction(PCR法)により、5-HT_{2A}受容体遺伝子のエクソンと隣接するイントロン領域を選択的に増幅させた。精神分裂病群10人と正常対照群10人に対して、直接塩基配列決定法により塩基配列を解析した。精神分裂病群100人に対しては、短鎖高次構造多型Single strand conformation polymorphism(SSCP) analysisにより変異のスクリーニングを試みた。変異の確認された部位に対しては、精神分裂病群158人と正常対照群150人において、制限酵素断片長多型解析を行ない、変異の頻度を求め、二群間で比較するとともに、病型、Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)などの臨床評価との相関も検討した。

【結果】直接塩基配列決定法では、過去に報告されていた多型(エクソン1ポジション102; T/C)が確認された(アミノ酸はともにセリン)。また、エクソン1-イントロン1接合部のイントロン1ポジション5と7が、過去の報告とは異なり、ともにGであったが、疾患特異的ではなかった。SSCPでもエクソン1ポジション102の変異が確認されたが、それ以外の変異は検出されなかった。エクソン1ポジション102の変異を判別するMspIを用いて、制限酵素断片長多型解析による変異の頻度を比較したが、遺伝子型、遺伝子頻度ともに、精神分裂病群、正常対照群の間に有意差は認められなかった。ま

た、病型、臨床評価との有意な相関も得られなかった。

〔結論〕 5-HT_{2A} 受容体遺伝子のエクソンと隣接するイントロン領域には、精神分裂病の病因に関わる変異が認められなかった。しかし、今後、この遺伝子の発現調節領域などを検討をする意義はあると思われる。

論文審査の結果の要旨

最近精神分裂病の病態にドーパミンのみでなく、セロトニン (5-HT) 系が関与することが注目されている。さらにクロザピンのような D₁ の受容体に結合し、精神分裂病に著効をもたらす薬剤が同時に 5-HT 受容体にも作用し、抑制させることからセロトニン系の神経伝達が精神分裂病で障害されていることが示唆されている。5-HT_{2A} の受容体は躁鬱病の病態に重要な役割をはたし G 蛋白結合型である。作用はホスホリパーゼ C を活性化することと、ポストシナプティックに脱分極をひきおこすことが知られており、そのアンタゴニストのリタンセリンなどは鬱病の治療薬として用いられている。過去 5 年間にセロトニンやドーパミンの受容体 cDNA は次々にクローニングされた。5-HT_{2A} の受容体 cDNA は 1991 年にクローニングされ、そのコーディング領域は 1416 個の塩基 (471 アミノ酸残基) からなることが確認された。さらに 1992 年にはこの遺伝子が 3 つのエクソンから構成されていることがわかった。

(対象及び方法)

今回申請者は精神分裂病の患者の 5-HT_{2A} の受容体の主に翻訳領域に遺伝子に異常がみられるかどうかを検討するために 158 人の精神分裂病患者と 150 人の健常対照者の血液から DNA を抽出し、遺伝子の塩基配列を調べた。

(結果)

直接塩基配列決定法により過去に報告されているように多型 (エクソン 1 ポジション 102; T/C) が確認された。しかしアミノ酸は共にセリンで蛋白構造には変化はないと演繹された。またエクソン 1 - イントロン 1 の接合部のイントロン 1 ポジション 5 と 7 が過去の報告と異なりともに G であったが疾患との関係はなかった。SSCP (single strand conformation polymorphism) でもエクソン 1 ポジション 102 の変異が確認された。エクソン 1 ポジション 102 の変異を判別する MspI を用いて制限酵素断片長多型解析 (RFLP) による変異の頻度を比較したが遺伝子型、遺伝子頻度ともに精神分裂病群、正常対照群の間に有意の差はみとめられなかった。また病型、臨床評価との有意な相関も見られなかった。

(結論)

申請者は 5-HT_{2A} の受容体遺伝子のエクソンと隣接するイントロン領域には精神分裂病の病因に関係する変異が見いだされなかったと述べた。

この発表に関して次のような質問が出された。

- 1) 精神分裂病の病因として母胎内の脳の発育、出産時の障害があげられているがどう考えるか
- 2) 脳内の微小循環の障害と分裂病の病態、成因との関係はあるか
- 3) 5-HT 受容体からのシグナル伝達はどうなっているか
- 4) 5-HT 受容体の解析はタイプ I かタイプ II に分けてなされたか
- 5) コンピューターでプライマーを選ぶ時に 3' 末端の C と G の指定はしなかったか
- 6) 今回のイントロンの配列と今迄の報告と異なるのはどこか

7) 分裂病の 5-HT_{2A} の遺伝子の DNA の塩基配列を調べたのは最初か

8) 精神分裂病や躁鬱病の異常はどの染色体にあるとされているか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も充分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 高 田 明 和

副査 教授 市 山 新 副査 教授 中 原 大 一 郎

副査 助教授 小 田 敏 明 副査 助教授 小 出 幸 夫