



Associations between prefrontal PI (16:0/20:4) lipid, TNC mRNA, and APOA1 protein in schizophrenia: A trans-omics analysis in post-mortem brain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-10-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐野, 文都 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000002

博士（医学）佐野 文都

論文題目

Associations between prefrontal PI (16:0/20:4) lipid, TNC mRNA, and APOA1 protein in schizophrenia: A trans-omics analysis in post-mortem brain

（統合失調症死後脳を用いたトランスオミクス解析：PI (16:0/20:4) 脂質、TNC mRNA、APOA1 タンパク質の関連）

論文の内容の要旨

[はじめに]

統合失調症は幻覚・妄想や陰性症状を主症状とし、対人関係や自己管理に著しい機能低下を起こす慢性疾患である。疾病機序については様々な仮説が存在するが、未だその全容は解明されておらず、根本的な治療法や検査法は未だ存在しない。近年では、死後脳研究において統合失調症患者の脳内で乳酸増加および pH 低下が報告 (Pruett et al., *Schizophr. Res.*, 2020) されたり、ゲノム解析で統合失調症と関連が指摘された複数遺伝子のコピー数多型が確認 (Sakai et al., *Mol Cytogenet.*, 2015) されるなど、統合失調症の死後脳研究に再び注目が集まっている。またオミクス研究も活発に行われており、複数のオミクス解析データからさらなる知見を探索するトランスオミクス解析で精神疾患の疾病機序解明を目指す試み (Prabakaran et al., 2004, *Mol Psychiatry.*, Nomura et al., *J Neurochem.*, 2021) は統合失調症に限らず報告されている。

当研究室においては特に質量分析技術を用いた脂質の解析を強みとしており、精神科領域において脂質の変動を論じた報告は非常に少ない。本研究においては、リピドミクス (Matsumoto et al., 2017, *Sci Rep.*)、トランスクリプトミクス (Arihisa et al., 2022, *bioRxiv.*)、プロテオミクス (Hirayama et al., 2017, *J Proteome.*) の 3 種の先行オミクス研究のデータを用いてトランスオミクス解析を行い、異なるオミクス層に属する 3 種の因子、PI (Phosphatidyl Inositol) (16:0/20:4) 脂質、TNC 遺伝子、APOA1 タンパク質が互いに有意な相関関係を持つことを示した。

[材料ならびに方法]

死後脳の使用を含む本研究は、浜松医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認 (承認番号: 14-179) を受け、ヘルシンキ宣言に準拠した。また 3 種の先行オミクス研究では、福島県と愛知県の死後脳バンクから提供を受けた統合失調症 3 例、コントロール 3 例の計 6 例の死後脳が共通して用いられたため、これらのデータを用いて解析を行った。

トランスオミクス解析では、先行オミクス研究で有意差が示された、2 種の脂質 (PI (16:0/20:4)、PS (18:0/22:6))、7 種の DEGs (Differentially Expressed Genes) (TNC、COL1A2、COL6A2、FGF17、PDGFRB、GNB3、DDIT4)、14 種のタンパク質 (APOA1、GNA13、PBXIP1、PRDX3、ALDH2、PON2、CYFIP1、eIF4G2、

RUFY3、ALDH4A1、MAPK3、Tenascin、APP、PP1R7) を対象に相関解析を行った。相関係数の算出には、先行オミクス研究から得られた脂質のシグナル強度、DEGs の mRNA 量、タンパク質の定量シグナル強度を用いた。得られた相関係数の有意性の検定は両側 1%水準の Student's *t*-test で行い、また Dixon's Q test で外れ値の除外を行った。

さらに、特定の要素が相関関係に与える影響の強さを検証するために、偏相関解析を行った。偏相関解析では、交絡因子の影響による偽相関の判定が可能である。

[結果]

解析の結果、PI (16:0/20:4) 脂質と *TNC* 遺伝子 ($r=0.96$)、*TNC* 遺伝子と APOA1 タンパク質 ($r=-0.97$)、PI (16:0/20:4) 脂質と APOA1 タンパク質 ($r=-0.98$) に有意な相関が認められ、この他にも *TNC* と *PBXIP1*、*GNB3* と *PRDX3*、*GNB3* と *ALDH4A1*、*FGF17* と *APP*、PI (16:0/20:4) と *PON2* にそれぞれ強い正の相関が認められた。

偏相関解析の結果、APOA1 の影響を除いた PI (16:0/20:4) と *TNC* の偏相関係数が $r=0.11$ と低くなった一方で、PI (16:0/20:4) と APOA1 ($r=-0.71$)、*TNC* と APOA1 ($r=-0.60$) の偏相関係数は比較的高かった。さらに上記の 3 因子について、サンプルの死亡時年齢や抗精神病薬の投薬量 (クロルプロマジン換算量) の影響を除いた偏相関解析を行い、いずれも高い偏相関係数 ($0.87 < |r| < 0.97$) を得た。

[考察]

相関解析の結果、PI (16:0/20:4) 脂質、*TNC* 遺伝子、そして APOA1 タンパク質の 3 種は互いに強い相関関係を示していることが明らかになった。この 3 種に対する偏相関解析からは、PI (16:0/20:4) および *TNC* と APOA1 の間には直接の相関関係が存在するが、PI (16:0/20:4) と *TNC* 遺伝子に直接の関係性はなく、両者が APOA1 との相関を介して相関関係を示している可能性が示唆された。また上記 3 因子に対する死亡時年齢や投薬量の影響を除いた偏相関解析ではいずれも高い偏相関係数が得られ、これらの相関関係が死亡時年齢や投薬量とは独立していることが示された。

APOA1 タンパク質は HDL (High Density Lipoprotein) の主要構成物質であり、その血中値と女性統合失調症患者の攻撃性に逆相関が報告されている。*TNC* 遺伝子は細胞外マトリクスタンパク質のテネシン C をコードする遺伝子だが、解析の元とした先行研究以外に、統合失調症との関連は報告されていない。同じく PI (16:0/20:4) 脂質も、解析の元とした先行研究以外で統合失調症との関連は報告されていない。PI (16:0/20:4) は脂肪酸のパルミチン酸とアラキドン酸を含有したリン脂質で、細胞膜の細胞質側に存在する。PI (16:0/20:4) の生体内での詳細な振る舞いは未解明であるが、細胞膜上で PI (4,5) P2 に変換され、遊離 APOA1 が細胞膜に結合して脂質を抱合し HDL を構成する際に利用される可能性や、

APOA1 とともに PI3K/Akt 経路のシグナル調整に関与する可能性が考えられる。

[結論]

統合失調症患者の死後脳を用いたトランスオミクス解析により、PI (16:0/20:4) 、*TNC* 遺伝子、APOA1 タンパク質に相関関係が認められた。また偏相関解析により、特に APOA1 タンパク質が PI (16:0/20:4) および *TNC* 遺伝子の両因子と直接的な相関関係を示している可能性が示唆された。