

氏 名 きど みきお  
木戸 幹雄

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 富生命博甲第53号

学位授与年月日 平成26年3月21日

専攻名 認知・情動脳科学専攻

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第3項該当

学位論文題目 The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and  
brain morphology in schizophrenia: a voxel-based morphometric  
study  
(統合失調症における YWHAE 遺伝子多型と大脳形態との関連  
について)

論文審査委員

(主査)	教授	黒田 敏
(副査)	教授	井ノ口 馨
(副査)	教授	森 寿
(副査)	教授	布施 秀樹

指導教員 教授 鈴木 道雄

## 【学位論文内容の要旨】

【目的】近年、*Discl1* 結合蛋白である 14-3-3 イプシロンをコードする *YWHAЕ* の一塩基多型 (*rs28365859*) と統合失調症の関連が見出され、同部位の C アリルが発症のリスクを減じること、また同蛋白の発現を減弱させたマウスでは海馬の神経発達障害がみられることなどが報告された。本研究では統合失調症患者および健常者を対象に、磁気共鳴画像の voxel-based morphometry を用いて *YWHAЕ* 多型が全脳および海馬の灰白質体積に及ぼす影響を検討した。

【方法】ICD-10 の診断基準を満たす統合失調症患者 72 例および健常対照者 86 例の *YWHAЕ* 遺伝子多型 (*rs28365859*) を Taqman 法により解析した。また 1.5T の MR スキャナにより全脳撮像を行い、SPM8 および VBM8 toolbox を用いて遺伝子多型の主効果および診断と遺伝子多型の交互作用を全脳レベルで解析した。有意な交互作用がみられた脳部位および海馬で small volume correction(SVC)法によるさらに詳細な検討を行った。本研究は施設の倫理委員会の承認に基づき、全対象者に目的と方法を説明し文書での同意を得て行われた。

【結果】統合失調症患者と健常者において遺伝子多型頻度に有意差はなく、統合失調症患者において C アリル群 (C+群) と非 C アリル群 (C-群) の間で臨床的指標に有意差はなかった。脳形態との関連では、全体として *YWHAЕ* 多型の主効果はみられなかったが、左島回及び右被殻において有意な診断と遺伝子多型の交互作用を認めた。SVC による解析では、統合失調症群で C+群が C-群よりも左島回が有意に大きく、健常群では C-群が C+群よりも右被殻が有意に大きかった。海馬においては、全体および統合失調症群で C+群が C-群よりも右海馬体積が有意に大きかった。

【考察】本研究は *YWHAЕ* の遺伝子多型が脳形態に及ぼす影響を示した初めての報告である。脳画像研究により統合失調症における島回の早期神経発達障害が示唆されており、今回の結果から *YWHAЕ* 多型がその過程に影響を及ぼす可能性が示された。また本研究は、14-3-3 イプシロンの異常が海馬の神経発達障害および統合失調症様の行動変化を惹起するとの動物実験の結果を支持するものである。本研究により、脳形態画像の中間表現型としての有用性に加え、*YWHAЕ* (*rs28365859*) C アリルが統合失調症患者の島回・海馬の灰白質体積に対して保護的に働く可能性が示唆された。

## 【論文審査の結果の要旨】

### 【はじめに】

統合失調症の発症には多くの遺伝的・環境的要因の関与が示唆されるが、その病態生理は十分には解明されていない。統合失調症患者において、磁気共鳴画像 (MRI) 研究により前頭葉および側頭辺縁-傍辺縁系構造の灰白質体積減少などが報告されているが、その少なくとも一部は胎生期の神経発達障害を反映する変化と考えられ、脳形態画像所見には遺伝子研究における中間表現型としての役割が期待されている。Disrupted-in-schizophrenia 1 (*DISC1*) は神経発達に関与する有力な統合失調症の疾患候補遺伝子であり、近年、日本人において、*DISC1* 結合蛋白である 14-3-3  $\epsilon$  をコードする tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon polypeptide 遺伝子 (*YWHAE*) のプロモーター領域における一塩基多型 (*rs28365859*) と統合失調症の関連が見出された。すなわち同部位の C アリルが統合失調症発症のリスクを減じること、また 14-3-3  $\epsilon$  の発現を減弱させた変異マウスでは海馬の神経発達障害および統合失調症様の行動変化がみられることが報告された。しかしヒトにおける *YWHAE* 多型と脳形態の関連は未だ不明である。そこで本研究で、木戸幹雄氏は、統合失調症患者および健常者を対象に、磁気共鳴画像 (MRI) の voxel-based morphometry (VBM) を用いて *YWHAE* 多型と脳灰白質体積との関連について検討を行った。

### 【対象と方法】

対象は国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) の診断基準を満たす統合失調症患者 72 例 (男性 39 例、平均年齢 27.5 歳) および健常対照者 86 例 (男性 45 例、平均年齢 26.4 歳) であった。年齢、性別、身長に有意な群間差はなかったが、患者群の教育年数は健常群よりも有意に低かった。

本研究は富山大および名古屋大の倫理委員会の承認に基づき、全対象者に目的と方法を説明し文書での同意を得て行われた。*YWHAE* の遺伝子多型 (*rs28365859*) を Taqman 法により解析した。

1.5T の Siemens 社製 MR スキャナを用い全脳撮像を行い、画像データは MATLAB 上で稼働する statistical parametric mapping (SPM) 8 および VBM8 toolbox を用いて解析した。灰白質体積に及ぼす遺伝子多型の主効果および診断と遺伝子多型の交互作用を全脳レベルで解析し (uncorrected  $p < 0.0001$ )、有意な交互作用がみられた脳部位に関しては small volume correction (SVC) 法によりさらに詳細な検討を行った (Family-wise error-corrected  $p < 0.05$ )。また仮説に基づき、特に海馬を関心領域として遺伝子多型の効果を解析した (Family-wise error-corrected  $p < 0.05$ )。

### 【結 果】

統合失調症群と健常群の間で遺伝子多型頻度に有意な差はなく、また統合失調症患者にお

いて C アリル群 (C+群) と非 C アリル群 (C-群) の間で臨床的指標に有意差はなかった。

脳形態との関連では、全体として *YWHAЕ* 多型の灰白質体積への主効果はみられなかったが、左島回及び右被殻において遺伝子多型と診断の有意な交互作用を認めた。両部位で SVC を行ったところ統合失調症群で C+群が C-群よりも左島回が有意に大きく ( $p = 0.047$ )、健常群では C-群が C+群よりも右被殻が有意に大きかった ( $p = 0.023$ )。海馬においては、全体 ( $p = 0.009$ ) および統合失調症群 ( $p = 0.009$ ) において C+群が C-群よりも右海馬体積が有意に大きかった。

#### 【総括】

本研究は 14-3-3 $\epsilon$  をコードする *YWHAЕ* の遺伝子多型が脳形態に及ぼす影響を示した初めての報告であり、神経発達に関与する *DISC1* 結合蛋白である 14-3-3 $\epsilon$  の遺伝的多様性が統合失調症における脳形態変化の少なくとも一部と関連することが示唆された。島回の灰白質減少は統合失調症の脳画像研究で繰り返し報告されており、精神病症状の顕在化や認知機能障害との関連が示唆される。統合失調症の死後脳研究における細胞構築異常や顕在発症に先立つ形態変化などから島回の早期神経発達障害が想定されるが、今回の結果からは *YWHAЕ* 多型がその過程に影響を及ぼすことが示唆される。また本研究は、14-3-3 $\epsilon$  の異常が海馬の神経発達障害および統合失調症様の行動変化を惹起するとの動物実験の結果を支持するものである。本研究により、脳形態画像の中間表現型としての有用性に加え、*YWHAЕ* (*rs28365859*) C アリルが統合失調症患者の島回・海馬の灰白質体積に対して保護的に働く可能性が示唆された。

以上のことから、統合失調症において *YWHAЕ* の遺伝子多型が脳形態に影響を及ぼす可能性を初めて明らかにした点は新規性があり、今後のさらなるデータの蓄積によって遺伝子多型と統合失調症との関連が明らかにされる可能性を示唆する点で臨床的発展性が期待される。ただ、本研究では、本遺伝子多型と統合失調症との間に有意な関連性が認められないことから、今後、本課題に関しては木戸幹雄氏によるさらなる探求が期待されるものである。以上より本審査会は本論文を博士 (医学) の学位に十分値すると判断した。