

[PRESS RELEASE]



平成 25 年 12 月 27 日
東京大学医学部附属病院
独立行政法人理化学研究所

統合失調症患者の神経細胞でレトロトランスポゾン配列が増大 —— 統合失調症の病態理解への大きな一歩 ——

統合失調症はおよそ 100 人に 1 人が発症し、幻聴、妄想などの陽性症状、意欲低下などの陰性症状、認知機能障害などが出現し、社会生活が障害される精神疾患です。統合失調症の発症メカニズムには、遺伝因子および環境因子の相互作用による脳発達の障害が関係していると考えられていますが、その詳細なメカニズムはわかっていませんでした。

東京大学大学院医学系研究科（分子精神医学講座 岩本和也特任准教授、文東美紀特任助教）および理化学研究所 脳科学総合研究センター（精神疾患動態研究チーム 加藤忠史チームリーダー）の研究グループは、慶應義塾大学、新潟大学、奈良県立医科大学と共同で、脳の発達中に、神経細胞のゲノムの中で、LINE-1（ラインワン）と呼ばれる転移因子（レトロトランスポゾン）が増えることが、統合失調症の病態に関わることを明らかにしました。本研究の成果は、統合失調症の病態の理解に大きな手がかりを与えるとともに、統合失調症の治療法、診断法や発症予防法の開発に寄与すると期待されます。

なお、本研究の成果は、米国の科学雑誌ニューロン（電子版）に掲載されます（日本時間 1 月 3 日 午前 2 時 発表）。本研究は、文部科学省科学研究費新学術領域研究「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態の解明」、科学技術振興機構さきがけ（エピジェネティクスの制御と生命機構）・CREST（エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出）、および文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として行われました。

【発表者】

東京大学大学院医学系研究科 分子精神医学講座 特任准教授 岩本和也
東京大学大学院医学系研究科 分子精神医学講座 特任助教 文東美紀
理化学研究所 脳科学総合研究センター
精神疾患動態研究チーム チームリーダー 加藤忠史

【研究の背景】

統合失調症はおよそ 100 人に 1 人が発症し、幻聴、妄想などの陽性症状、意欲低下などの陰性症状、認知機能障害などが出現し、社会生活が障害される精神疾患です。統合失調症の発症メカニズムには、遺伝因子および環境因子の相互作用による脳発達の障害が関係していると考えられていますが、その詳細なメカニズムはわかっていません。

2001 年に終了したヒトゲノムプロジェクトにより、ヒトゲノムのおよそ半分が一見無意味な反復配列であることが判明し、ゲノムの約 6 分の 1 を占める主な反復配列は、LINE-1（ラインワン）と呼ばれています。LINE-1 は、ゲノム DNA が RNA に転写された後、逆転写により再び DNA となり、ゲノムの他の部分を壊して入り込む、レトロトランスポゾンと呼ばれる転移因子です。LINE-1 がヒトゲノムの多くを占めるのは進化の結果であり、これが実際に転移することはほとんどないと考えられていました。しかし、2009 年に米国のグループが、ヒトの脳が発達する過程において神経前駆細胞でこの LINE-1 が活性化し、ゲノムの他の領域に転移する現象を初めて確認しました。

【研究の内容】

研究チームは、統合失調症の病態に LINE-1 が関係している可能性を考え、患者の脳組織における DNA 中の LINE-1 配列の含量を測定したところ、健常な対照群と比較して LINE-1 配列が統計学的に有意に増加していることを見出しました。また、別の患者群の脳組織を用いた場合でも LINE-1 配列の増加が認められ、この増加は、神経細胞で生じていることがわかりました。

次に統合失調症の危険因子である発達期の環境因子（胎生期のウイルス感染や周産期障害）をシミュレーションした動物モデルを用いて検討したところ、これらの環境因子によって、LINE-1 配列が増加することがわかりました。また、統合失調症の最も確実な遺伝因子として、染色体異常[22 番染色体の欠失]が知られています。このような染色体異常を持つ統合失調症患者から作成した iPS 細胞を用いて調べたところ、患者由来の iPS 細胞から誘導した神経細胞では、LINE-1 配列が増加していることを見出しました。

さらに、統合失調症患者群および対照群の脳組織の全ゲノム解析を行ったところ、患者群では、シナプス（神経細胞の接合部位で、神経細胞同士が連絡する場所）で働く遺伝子や統合失調症の発症に関与していることが疑われている遺伝子の近くに、LINE-1 が多く転移していることがわかりました。

これらの結果は、環境因子および遺伝因子の双方によってレトロトランスポゾン LINE-1 が転移し、神経活動に関わる遺伝子の働きに影響を与えることが、統合失調症の発症や病態に関与していることを示しています。

本研究の成果は、統合失調症の病態の理解に大きな手がかりを与えるとともに、統合失調症の治療法、診断法や発症予防法の開発に寄与すると期待されます。

【発表雑誌】 Neuron

【論文タイトル】 Increased L1 Retrotransposition in the Neuronal Genome in Schizophrenia

《本件に関するお問合せ》

東京大学大学院 医学系研究科 分子精神医学講座

特任准教授 岩本和也

電話：03-5800-9165（直通）

FAX：03-5800-9165

E-mail：kaziwamoto-tky@umin.ac.jp

理化学研究所 脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム

チームリーダー 加藤忠史

電話：048-467-6949（直通）

FAX：048-467-6947

E-mail：kato@brain.riken.jp

《取材に関するお問合せ》

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通）

FAX：03-5800-9193

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
