

研究の結果、多型性の存在が考えられたため、PCR法を用いて多型の頻度を調べた。

ヒト14-3-3蛋白 $\eta$ 鎖遺伝子は全長約10 kbで2個のエクソンと約8 kbの長い1個のイントロンで構成されていた。エクソン1には5'-非翻訳領域および翻訳開始点があり、アミノ酸は29個コードされていた。エクソン2にはC末端側の217個のアミノ酸がコードされ、さらに終止コドンが存在した。エクソン1の5'-非翻訳領域に7塩基対(GCCTGCA)の繰り返し配列があった。

S1マッピング法、プライマー伸張法、5'-RACE法により転写開始点を決定した。3'-末端はラットcDNAの塩基配列との比較などから決定した。ヒト14-3-3蛋白 $\eta$ 鎖遺伝子の5'-上流領域2100b内にはcyclic-AMP responsive element (CRE)をはじめいくつかの特異配列が存在した。CRE-binding protein (CREB)のノックアウトマウスは長期記憶が障害されているという報告などから、ヒト14-3-3蛋白 $\eta$ 鎖遺伝子の上流のCREと14-3-3蛋白の脳での発現や機能との関連は興味深い。またfragile X syndromeで注目されているCGG3塩基対の繰り返し配列が5'-上流領域に存在した。

今回単離した遺伝子DNAをプローブとしてFISH法を行い、ヒト14-3-3蛋白 $\eta$ 鎖遺伝子の染色体局在を22q12.1-q13.1に決定した。この領域は、Coon et al. (1994)やPulver et al. (1994)が多発家系で、Gill et al. (1996)が罹患同胞対で、精神分裂病との連鎖を報告しており、この遺伝子との関連は興味深い。

次に精神神経疾患を対象にした関連研究を目的に、上記の7塩基対(GCCTGCA)繰り返し配列の多型性を健常者を対象に検討した。その結果、繰り返し数2回と3回のアレルの存在が判明したので、今後は患者群を対象に検討したい。

#### 8) 精神分裂病における表現促進現象について —分子遺伝学的研究への寄与—

金子 尚史	・小坂橋朋巳	(新潟大学 精神医学教室)
田中 弘	・坂戸美和子	
高橋 誠	・村竹 辰之	
田中 敏恒		
福島 昇		(新潟県立小出病院 精神神経科)
細木 俊宏		(新潟県立療養所 悠久荘)
前田 雅也		(国立療養所西新潟 中央病院精神科)
橋本 道子		(五日町病院)

近年、精神分裂病の分子遺伝学的研究において表現促

進、およびその分子遺伝学的実体である3塩基繰り返し配列という現象が注目されている。ここでは、分裂病における表現促進現象の妥当性について自験例を基に検討した。

対象は新潟大学付属病院およびその関連施設に入院または外来通院中のDSM-III-Rによって精神分裂病と診断された患者157名である。これらの対象患者に対し、人口統計学的データを聴取し、DNA抽出のための採血を行い、推定発症年齢、家族歴などを調べ、直接面接法にてManchester Scaleによる症状評価を行った。この患者の中から優性遺伝形式を示す、すなわち親子2世代連続して精神分裂病の発症が認められる家系を抽出し、親子間の発症年齢を比較研究することにより、精神分裂病における表現促進現象仮説を検討した。両側性の遺伝を示す家系は、子に遺伝子の強い発現が見られることは当然であるため除外してある。なお、重症度の比較は方法論的に困難であるため、今回は評価しなかった。

今回対象とした患者157名のうち、第1度親族内に精神分裂病の遺伝負因が認められるのは、90名であった。また、2世代に連続して精神分裂病罹患者の認められる家系は24家系、その内、親子ともに推定発症年齢が判明している家系は17家系であった。この17家系について、親の世代と子供の世代の推定発症年齢を比較検討した。

その結果、親子ともに発症年齢の判明している17家系中、子供は、男性10名、女性7名、推定発症年齢の平均は、22.5±8.1歳であった。親は、女性13名、男性4名、推定発症年齢の平均は40.8±12.6歳であった。親の世代の推定発症年齢と、子供の世代の推定発症年齢とを比較したところ、子供の世代の方が有意に若年化していることが分かった。また、家系毎の親子間の推定発症年齢の変化を比較すると、17家系中、子の世代で若年発症化している家系が16家系、逆に親の世代の方が発症年齢が若い家系は1家系のみであった。全17家系に占める子の世代で若年発症化している家系の割合は94%であった。

今回の結果では、親子2世代に渡る精神分裂病発症家系において、子供の推定発症年齢が親の推定発症年齢に比べ、明らかに若年化しており、精神分裂病における表現促進現象仮説を支持すると同時に、精神分裂病の原因遺伝子内に3塩基繰り返し配列の延長が存在する可能性を示唆するものであった。今後は分子遺伝学的手法を用いて原因遺伝子をスクリーニングすることが必要であると思われる。