

9) 精神分裂病と CAG リピートを含むクローンとの関連

—DIRECT を用いて—

田中 敏恒・高橋 誠 (新潟大学)  
 村竹 辰之・飯田 眞 (精神医学教室)  
 三瓶 一弘・辻 省次 (新潟大学脳研究所  
 神経内科)  
 福島 昇 (新潟県立小出病院  
 精神神経科)  
 前田 雅也 (国立療養所西新潟  
 中央病院精神科)

【はじめに】精神分裂病の成因に遺伝要因が関与することは、臨床遺伝学的研究から明らかである。しかしその原因遺伝子については今のところ一定の知見は得られていない。

ところで、いくつかの遺伝性脊髄小脳変性症で、その原因遺伝子における 3 塩基繰り返し配列の病的な伸長が存在することが報告されている。たとえば Huntington 舞蹈病 [The Huntington's disease collaborative research group, 1993] や Machado-Joseph 病 [Kawaguchi et al., 1994] など CAG の繰り返し配列伸長がその原因であることが判明している。最近も共同演者である辻の主に神経内科グループでは内藤-小柳病 (DRPLA) [Koide et al., 1994], spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2) [Sanpei et al., 1996] において、やはり CAG の繰り返し配列伸長が原因であることをつきとめた。中でも SCA2 の原因遺伝子同定においては、DIRECT (Direct Identification of Repeat Expansion and Cloning Technique) と呼ぶ方法を新たに開発し、成功をおさめた。これらの 3 塩基繰り返し配列の伸長が原因であるとされた遺伝性脊髄小脳変性症に、共通の臨床特徴として表現促進現象があげられる。すなわち世代を経ると若年発症化、重症化することが知られている。一方、分裂病でも表現促進現象が認められるという報告があり [Bassett et al., 1994], そのため 3 塩基繰り返し配列の伸長と分裂病との関連が注目されるに至った。事実、分裂病に染色体上の局在は不明であるが、CAG リピートの伸長が認められるという報告がある [O'Donovan et al., 1995; Morris et al., 1995].

今回我々は、分裂病に対し DIRECT を適用し、分裂病と CAG リピートを含むクローンとの関連を検討したのでここに報告する。

【方法】DIRECT を用い分裂病患者のゲノム DNA ライブラリーから、CAG リピートの伸長が認められるクローンを単離し、蛍光色素を用いた自動 DNA シーケンサーで CAG リピートの近傍の塩基配列を決定し、

プライマーを合成した。その後これを候補遺伝子とし、患者および対照群のゲノム DNA を用い PCR を行い、CAG リピートの回数を解析した。PCR 産物は [ $\alpha$ - $^{32}$ P] dCTP によりラベルし、熱変性した後、ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い、オートラジオグラフィにて解析した。

尚分裂病の診断は DSM-III-R を用いた。また患者には文書により研究の趣旨を説明した後、署名を得ている。

【結果】5 リピートから 22 リピートまでの繰り返し回数を持つアレルが同定され、その出現頻度は次に示す表の通りであった。

Repeat No.	Schiz	Dom	Cont
5	49	10	42
6-10	3	0	3
11	30	8	27
12-13	0	0	1
14	110	14	95
15	42	4	51
16	25	6	17
17	1	0	5
18	2	1	1
19	0	0	1
20	1	0	1
21	4	2	2
22	3	1	0

Schiz : Schizophrenia as a whole, Dom : Dominant-like schizophrenia, Cont : Normal Control

【考察】分裂病全体と対照群と比較するとアレルの出現頻度に有意差は認められなかった。しかし、優性遺伝に類似した 2 世代連続で罹患者のいる家系の発端者だけで解析すると、正常対照群と比較し、16 リピート以上のアレルの出現頻度が有意に高いことがわかった ( $p < 0.05$ )。今後は、家系内で分裂病罹患者と 16 リピート以上のアレルが共分離するかどうか検討したい。またこのクローンの染色体上の局在については FISH により決定する予定である。

尚、本研究は新潟大学医学部研究倫理委員会の承認を得ている。