

(第3号様式)

学 位 論 文 要 旨

氏 名 森 蓉子

論 文 名 Nasu-Hakola 病の責任遺伝子である *TREM2* の mRNA 発現は統合失調症で増加する

諸言

Nasu-Hakola 病(Nasu-Hakola disease; NHD)は多発性骨嚢胞と前頭葉機能低下を特徴とする稀な常染色体劣性遺伝性精神神経疾患である。NHD の原因遺伝子として、TYROBP 遺伝子と TREM2 遺伝子が同定されている。これらは共に TREM2/TYROBP カスケードと呼ばれる免疫反応を引き起こす受容体をコードしており、ミクログリアや樹状細胞、骨の破骨細胞だけでなく、NK 細胞や単核球、マクロファージの細胞膜上にも発現している。近年、TYROBP や TREM2 がアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) やその他の神経変性疾患との関連が注目されており、TREM2 遺伝子の機能性多型 (rs75932628>T,p.L211P) が AD やパーキンソン病などの原因となっているとの報告や、AD 患者の脳では TREM2 の発現が増加しているとの報告から精神障害との関連が注目される。統合失調症患者では末梢血での TYROBP の発現が低下しているとの報告があるが、TREM2 と統合失調症の関連は報告されていない。今回、私は NHD を起こす TYROBP 遺伝子や TREM2 遺伝子の異常が統合失調症の発症と関連すると予想し、遺伝子発現及び遺伝子相関解析を行った。

対象および方法

統合失調症の遺伝子発現解析では統合失調症 (Sc) 群 24 名、性年齢を一致させた健常コントロール群(Sc-cnt) 24 名を解析した。AD の遺伝子発現解析では AD 群 25 名と、性、年齢を一致

氏名 森 蓉子

させた認知機能が正常なコントロール群(AD-cent)22名を対象とした。NHD患者は42歳男性でTYROBP c.141delG変異を持つものを用いた。遺伝子相関解析では796名の統合失調症患者と、健常者510名を対象とした。本研究は愛媛大学医学部ヒトゲノム倫理委員会にて承認を得ており、全ての参加者またはその保護者には書面を用いて説明し、書面による同意を得たうえで、採血を行った。常法により、末梢血よりtotalRNAおよびgDNAを抽出した。RNAは逆転写し、cDNAを遺伝子発現解析に用いた。遺伝子発現量はリアルタイムPCR法にて計算した。遺伝子相関解析ではTYROBPのSNPであるrs8113524とrs3817624、及びTREM2のSNPであるrs2234256を解析した。

結果

末梢血白血球を用いた遺伝子発現解析では、TYROBP mRNA発現量は、TYROBP変異のあるNHD患者で最も低く、Sc群およびAD群では、それぞれの対照群に比較して差は認められなかった。一方、TREM2 mRNA発現量は、Sc群およびAD群で対照群に比較して有意に高かった(それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.001$)。TYROBP変異のあるNHD患者ではTREM2 mRNA遺伝子発現は健常群と変わらなかった。統合失調症796名と健常者510名を用いた遺伝子相関解析を行ったところ(力価 > 0.8)、TYROBP遺伝子およびTREM2遺伝子共に統合失調症との関連はみられなかった。

考察

NHDは、TYROBP遺伝子またはTREM2遺伝子のいずれかの病的変異によりTREM2/TYROBPカスケードの異常を引き起こし、ミクログリア活性が低下することにより、神経変性を来すとされる。我々が経験したNHDでは、TYROBP変異を持つため、末梢血TYROBPも低下しているが、TREM2発現は正常であった。Sc群とAD群の末梢血白血球での遺伝子発現解析を行ったところ、TYROBP mRNAは変化しなかったが、TREM2 mRNAの発現の増加が確認された。これまで、ADでは末梢血TREM2 mRNA発現が増加するという報告があり、本研究もその結果を支持していた。AD脳ではアミロイド β の蓄積のある部位のミクログリアにおいてTREM2発現が増加しているという報告もあるため、末梢血TREM2 mRNA発現量の増加は、脳内ミクログリアTREM2発現を反映していると思われる。これまで統合失調症は、神経変性疾患ではないと考えられていたが、最近の研究では統合失調症患者においてミクログリアの量や活性が上昇していることが確認されるなど、何らかの炎症性の機序が統合失調症の発症に関わっている可能性も考えられる。今後、DNAメチル化解析などのエピジェネティクスにも焦点を当て、統合失調症患者の脳内TREM2の発現についても研究を進めていく予定である。また、統合失調症において末梢血TREM2発現量が診断マーカーとなる可能性があり、興味を持たれる。

キーワード (3~5)	Nasu-Hakola病 統合失調症 アルツハイマー病 TYROBP遺伝子 TREM2遺伝子
-------------	--