

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	森 蓉子
審査委員	主査 大西 丘倫 副査 野元 正弘 副査 矢野 元 副査 藤山 幹子 副査 永井 勅久

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

### 審査結果の要旨

【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おり、これらは *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、骨の破骨細胞の他、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 (Sc) および AD の遺伝子発現解析における対象は、Sc 群 24 名、その健常コントロール群(Sc-cnt) 24 名、AD 群 25 名、認知機能正常コントロール群(AD-cnt) 22 名とした。NHD 患者は 42 歳男性で *TYROBP* c.141delG 変異を有していた。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 total RNA 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 法にて判定した。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】末梢血白血球の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  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ）。また AD 群では APOE e4 allele をもつ群でより TREM2 の mRNA 遺伝子発現の増加が認められた ( $p = 0.02$ )。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 名の遺伝子相関解析では（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 では、TYROBP 遺伝子又は TREM2 遺伝子の病的変異により TREM2/TYROBP カスケードの異常が生じ、ミクログリア活性の低下により、神経変性を来すとされる。私が経験した NHD では、TYROBP 変異により、末梢血 TYROBP は低下していたが、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では、TYROBP mRNA は変化しなかったが、TREM2 mRNA の発現増加が確認された。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、本研究も同じ結果を示した。AD 脳ではアミロイド  $\beta$  が蓄積した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。また APOE e4 を保有する AD 患者の脳内では A  $\beta$  がより増加することや、transgenic mice では APOE e4 を保有するとよりミクログリアの活性が上昇することが報告されている。これらの研究から末梢血 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示され、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。

本論文に対する公開審査会は平成 27 年 1 月 8 日に行われた。申請者は、本研究の端緒となった Nasu-Hakola 病 (NHD) 患者の遺伝子異常を示すとともに、統合失調症およびアルツハイマー病患者においても NHD で見られる TREM2/TYROBP カスケードに関わる遺伝子に異常があることを明らかにした。審査員から、①遺伝子の異常と精神症状との関係について、②直接に脳のミクログリアでの変化を調べていない、③末梢血 TREM2 が診断マーカーとなったとき脳の TREM2 であることの根拠について、④Sc, AD 患者末梢血中の TREM2 のタンパク発現の定量解析について、など多数の質問がなされたが、申請者はいずれの質問にも的確に応答した。本論文は、統合失調症の発症に炎症性の機序が関与している可能性と末梢血 TREM2 発現量が統合失調症の診断マーカーとなる可能性があることを示した研究であり、審査員は全員一致で本論文が博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。