

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 吉野 祐太

学位論文名 アラニン：グリオキシル酸アミノ基転移酵素 2 と統合失調症および血管障害との相関解析研究

学位論文の要約

【はじめに】

アラニン：グリオキシル酸アミノ基転移酵素 2 (AGXT2 ; EC 2.6.1.44) は、チミンの中間代謝産物 D-3-アミノイソ酪酸 (D-AIB) の分解に生体内で唯一関わる酵素であり、日本人の約 3 割が本酵素を欠損するため、尿中 D-AIB が増加する。近年、AGXT2 は、一酸化窒素 (NO) 合成酵素を競合阻害する非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) の分解にも関わり、血中の NO 濃度を調節していることがわかり、NO を介した生体制御系に影響を与えていると考えられている。AGXT2 は、肝腎に加え、脳にも発現しているため、中枢神経系の障害、たとえば、精神疾患とも関連していると予想される。これまで、Agxt2 活性を欠損したモデル動物で NO が減少し、高血圧を呈すること、ヒトでは、ADMA 濃度と高血圧、うっ血性心不全、慢性腎疾患、動脈硬化などとの関連が報告されている。以上から、AGXT2 遺伝子の機能性多型は、精神障害や生活習慣病に影響を与えていると予想されるため、今回の研究を行った。

【方 法】

まず、日本人健常コントロール群 85 名を対象とし AGXT2 酵素活性に影響を与えている一塩基多型 (SNP) ; rs37370、rs37369、rs16899974 と尿中 D-AIB 量との関連を検討した。加えて健常コントロール群 5 名を用い AGXT2 遺伝子の全エクソンを直接遺伝子配列決定し、既知の SNPs 以外の機能性多型と尿中 D-AIB との関連を調べた。次に、AGXT2 遺伝子の機能性多型に関して、1136 例の統合失調症患者群および 1908 例の健常コントロール群を用いて疾患 - 対照遺伝子解析を行った。また、抗加齢センターを受診した 1426 例の健常ボランティア群を用いて心血管イベントのリスクとされている頸動脈内膜中膜 (IMT) の厚さと機能性多型およびハプロタイプ解析を行った。これらの研究は、すべて当院の倫理委員会の承認を得ている。

【結 果】

既報と同様、日本人においても、3つのSNPs ; rs37370、rs37369、rs16899974が尿中D-AIB量と有意に関連し、AGXT2酵素活性に影響を与えることが示された(すべて $p < 0.0001$)。また、5名の直接遺伝子遺伝子配列決定の結果より、加えて、rs180749がAGXT2活性に影響を与えていることを確認し、85人を対象とした解析でも同様の結果を得た($P < 0.0001$)。また、これら4つの機能性SNPsに関しハプロタイプ解析を行い、C-A-A-A(rs37370、rs37369、rs180749、rs16899974)ハプロタイプがAGXT2酵素活性に最も影響を与えている事が確認された($P < 0.0001$)。AGXT2遺伝子と統合失調症との疾患-対照関連解析では、4つの機能性多型と疾病との関連を確認することはできなかった。なお、抗加齢センターを受診した健常ボランティア群の頸動脈内中膜肥厚度とはC-A-A-A(rs37370、rs37369、rs180749、rs16899974)ハプロタイプを有するものにおいて平均頸動脈内中膜肥厚度が有意に肥厚しており($P < 0.0001$)、また、最大頸動脈内中膜肥厚度は有意に肥厚していた($P = 0.004$)。以上に加え、血圧、コレステロール値、内服薬等を共変量に用いた重回帰分析においてもC-A-A-A(rs37370、rs37369、rs180749、rs16899974)ハプロタイプをホモ接合性にもつ群において有意に最大頸動脈内中膜肥厚度が肥厚していた($P = 0.0005$)。

【まとめ】

今回の解析の結果、AGXT2遺伝子の4つの機能性多型がAGXT2活性に影響を与えること、また、C-A-A-A(rs37370、rs37369、rs180749、rs16899974)のハプロタイプが最も影響を与えることがわかった。今回、AGXT2遺伝子と統合失調症との関連は、1000例を超える遺伝子関連解析で確認できず、統合失調症の病因となることは否定的であった。しかしながら、AGXT2遺伝子多型と頸部動脈厚との有意な関連が確認され、白人では、AGXT2活性を欠損するものが5%程度であるのに比較して、日本人では、約3割がAGXT2活性を欠損するため、日本人において特定のAGXT2遺伝子型がアテローム性動脈硬化症のリスクファクターとなりうることを示唆された。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文 : Yoshino Y, Abe M, Numata S, Ochi S, Mori Y, Ishimaru T, Kinoshita M, Umehara H, Yamazaki K, Mori T, Ohmori T, Ueno S : Missense variants of the alanine:glyoxylate aminotransferase 2 gene are not associated with Japanese schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 53: 137-141, 2014 doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.04.002.

主論文 : Yoshino Y, Kohara K, Abe M, Ochi S, Mori Y, Yamashita K, Igase M, Tabara Y, Mori T, Miki T, Ueno S : Missense variants of the alanine: glyoxylate aminotransferase 2 gene correlated with carotid atherosclerosis in the Japanese population. *Journal of BIOLOGICAL REGULATORS & Homeostatic Agents* 28(4): 605-614, 2014.

参考論文 : Abe M, Ochi S, Mori Y, Yamazaki K, Ishimaru T, Yoshino Y, Fukuhara R, Tanimukai S, Matsuda S, Ueno S : Distribution of D-3-aminoisobutyrate-pyruvate aminotransferase in the rat brain. *BMC Neuroscience* 15: 23, 2014 doi: 10.1186/1471-2202-15-53.