

学位論文審査結果の要旨

氏名	吉野 祐太
審査委員	主査 野元 正弘 副査 田中 潤也 副査 古川 慎哉 副査 重松 久之 副査 下川 哲哉

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

審査結果の要旨

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) の分解に生体内で関わる酵素である。日本人の約3割が本酵素を欠損しており、欠損者では尿中 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) の分解に関与し血中の 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、精神障害とも関連している可能性が考えられる。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研究を行った。

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。

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 ($P = 0.0005$)。

以上の結果から、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明らかにされた。AGXT2 遺伝子と精神障害 (統合失調症) との関連は、1 000 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る。一方、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が示唆された。

審査委員は、①Agxt2 活性を欠損したモデル動物について、げっ歯類以外での検討結果、②AGXT2 遺伝子の 4 つの機能性多型と糖尿病や脳梗塞、心筋梗塞等との関連、③AGXT2 活性、あるいは AGXT2 遺伝子の機能性多型と統合失調症、そのサブタイプ、あるいは人種との関連、他の精神神経疾患との関連、④AGXT2 遺伝子の 4 つの機能性多型と nNOS, eNOS, iNOS との関連、⑤AGXT2 活性と肝疾患など他臓器との関連等について質問した。申請者はいずれに対しても適切に回答し、審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。