



平成 21 年 1 月 15 日

精神疾患遺伝子の発見につながるか

<概要>

精神障害の原因には神経を作る遺伝子の異常が考えられている。本学大学院医歯薬学総合研科の筒井 研，筒井公子教授の研究グループは，神経に不可欠な遺伝子の活性化に II 型 DNA トポイソメラーゼ β という酵素が必須であり，活性化を受ける遺伝子は染色体の中で特定の位置を占めることを初めて発見し，米国科学誌プロスワンに平成 20 年 12 月 31 日発表した。

LA 遺伝子と名付けられたこの遺伝子群は，細胞に 2 個ずつあるうちの一方しか働かない場合が多い。偶然に起こる LA 遺伝子の活性化の異常が，自閉症などの発達障害を含む精神障害の原因となっている可能性が出てきた。今後，LA 遺伝子に注目して研究を進めれば，精神疾患の原因遺伝子の探索を加速できるものと期待される。

<背景>

ヒトの DNA は 48 本の染色体に分かれて一個ずつの細胞に入っていて，この一揃いをゲノムといいます。2 万数千個の遺伝子がこのゲノムの上に乗っているわけですが，均一に分布しているのではなく，密集して集落や街を作っている場所やほとんど遺伝子がない広大な場所（遺伝子砂漠）があったりします（図 1）。遺伝子の間が広いことがほ乳類など高等動物のゲノムの際だった特徴です。個々の遺伝子はタンパク質に翻訳されて初めて，生物が生きていくのに必要な機能を発揮することになります。たとえば，生体反応を触媒するさまざまな酵素や，体の構造を作るコラーゲンなどを考えて下さい。

ゲノム DNA は長大なヒモのような分子です。全長は 2 メートルもの長さになり，これが細胞の中の核という小部屋に詰め込まれているのです。捻れたり絡まったりしたら困るのではないのでしょうか。事実，そのような事態は核の中で常に起こっていますが，これを元に戻すのが II 型 DNA トポイソメラーゼなのです。ほ乳類には II 型の酵素が 2 種類あって別々の役割を担っています。このうち α は細胞が分裂するときに必須な酵素であるため，その働きを止める薬剤は有効な抗がん剤として広く使われています。一方， β の役割は長い間分かりませんでした。岡山大学のグループは 10 年ほど前に，神経細胞の最終的な成熟段階で多くの遺伝子が一斉に活性化する現象（遺伝子爆発）に β が必須であることを見つめました。つまり，この酵素が無かったら，神経は完成しないのです。

<研究成果>

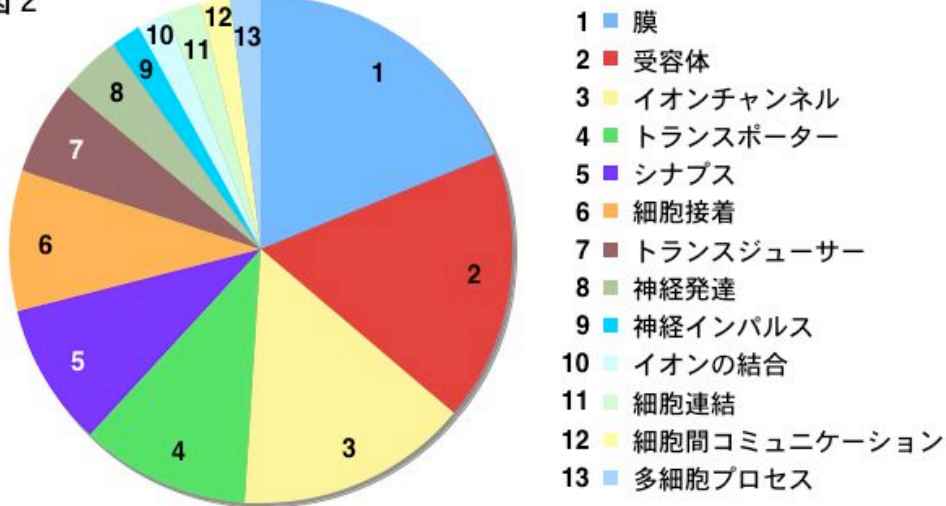
今回の発見は，マイクロアレイという方法を駆使してトポイソメラーゼ II β が活性化する遺伝子群と，この酵素が直接に働いている部位の位置関係をゲノム上で観察することによってもたらされました。 β が活性化する遺伝子（A1 遺伝子）の近傍には β の作用点が集まっていること，A1 遺伝子は 遺伝子砂漠に隣接することが多いことが明らかになりました。さらに，A1 遺伝子を含む遺伝子砂漠の隣にある遺伝子（LA 遺伝子）がタンパク質に翻訳されてからの機能を調べると，神経細胞の発達や活動に不可欠な機能に強く偏っていることが分かりました（図 2）。LA 遺伝子は砂漠に隣接する都市，ロサンゼルスイメージした名称でもあります。このように，機能的に類似した遺伝子がゲノムの特定の場所に集まっていることと，それを活性化する新たな遺伝子制御メカニズムの一端が示されたのは初めてであり，学術的にたいへん意義のあることです。

PRESS RELEASE

図 1



図 2



<今後の展開>

ヒトには 1000 個ほどの LA 遺伝子があり、神経の機能が異常になって起こる病気では、このうちの幾つかの働きが悪くなっている可能性があります。事実、自閉症などの発達障害や統合失調症で欠失していることが既に分かっている遺伝子の多くは LA 遺伝子です。精神疾患の責任遺伝子を探す試みは世界中で行われていますが、関連する遺伝子が1つではなく複数であることと、病気になりやすい家系を選んで共通して破壊された遺伝子を同定するという方法に頼っているため、なかなか成果が上がりません。細胞は父母由来の遺伝子を1個ずつもっていますが、一方が働かなくて遺伝子の産物であるタンパク質が半分しか作られない遺伝子が相当数あり、そのうち多くのものが LA 遺伝子であることも分かってきました。つまり、遺伝子が破壊されていなくても、複数の LA 遺伝子が半分しか働かないことによって、個人個人の多様な性格が決まり、場合によっては精神障害にまで至るといいう仕組みがありそうです。このように、今回の発見は精神疾患の病因に新たな考え方を提示すると共に、責任遺伝子の候補を約 1/20 にまで絞り込むという点で、今後の医学研究に大きく寄与すると期待されます。

<参考>

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004103>

論文のURLです。オープンアクセスなので、誰でも見ることができます。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・筒井公子 電話：086-235-7096 FAX：086-235-7103