

頭皮の毛根細胞を用いた精神疾患関連遺伝子の発現解析

前川素子¹⁾、大西哲生¹⁾、豊島 学¹⁾、豊田倫子¹⁾、松崎秀夫²⁾、森 則夫³⁾、吉川武男¹⁾

1)理化学研究所 脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム

2)福井大学 子どものこころの発達研究センター

3)福田西病院 精神科

【研究の背景】

精神疾患の病態メカニズム解明・診断法の開発のためには、疾患の生物学的・病理学的プロセスを客観的に測定・評価するための生体試料が必要とされている。バイオマーカー探索に用いる生体試料に関しては、1) 被験者に対する負担を軽減するため非侵襲的かつ簡便な方法で採取可能なもの、2) 疾患の原因解明を念頭に脳の病態生理を反映するもの、であることが望まれている。

【目 的】

我々は、1) 比較的侵襲が少なく採取が容易である、2) 脳と同じ外胚葉由来の組織である、などの特徴から、精神疾患の病態生理を研究するための新しい生体試料として頭皮の毛根細胞に着目した。将来的に疾患の生物学的基盤解明・再分類に役立てることを目標として、ASD、健常者の方から採取した毛根細胞を用いて、様々な遺伝子の発現レベルを比較検討する計画を立てている。その一環として、本研究では特に、1) 18 歳以下の健常者および ASD から毛根細胞を採取すること、2) ASD の病態に関連する候補遺伝子として脂肪酸結合タンパク質 (FABP) の 1 つである *FABP4* 遺伝子に着目して解析すること、を目標として研究を進めた。我々は、統合失調症患者から採取した毛根細胞について、既に精神疾患の死後脳で発現変化が確認されている遺伝子の発現量を比較し、統合失調症患者の毛根細胞では *FABP4* 遺伝子の発現量が対照群に比べ約 40%低下していることを見だし、すでに報告している (Maekawa et al., 2015)。統合失調症と ASD は、遺伝的・臨床的な関連性が報告されていることから、本研究では、まず ASD 児の毛根細胞における *FABP4* 遺伝子の発現レベルを調べ、あわせて血清 FABP4 タンパク量を測定、対照児と比較することとした。

【方 法】

4-18 歳の ASD 群 74 名、健常対照群 100 名から、同意を得て毛根細胞を採取した。毛髪は、1 人あたり 10 本採取した。採取した毛根細胞から RNA を抽出し、定量的 RT-PCR (TaqMan 法) により遺伝子の発現レベルを調べた。血清に関しては First sample set として 4-12 歳の健常者 (87 名) と ASD 児 (102 名) について、Second sample set として 2-4 歳の健常者 (24 名) と ASD 児 (21 名) について、空腹時の血液を採取し血清を分離した。FABP4 ELISA Kit (SPI-BIO 社) を用いて血清 FABP4 含量を測定した。

【結 果】

ASD、健常者の方から採取した毛根細胞について、年齢による発達差を考慮して 3 歳ごとに区切って (4-6、7-9、10-12、13-15、16-18 歳に区分した)、*FABP4* 遺伝子の発現を調べたところ、いずれの年齢グループにおいても両群間で *FABP4* 遺伝子の発現量に差は認められなかった。一方で、First sample set の健常者と ASD 児について血清中 FABP4 値を調べたところ、特に低年齢 (4-6 歳) の ASD 児で FABP4 値が有意に低いという結果を得た。この結果は、Second sample set

(First sample set とは異なる地域で検体採取した)でも再現された。さらに、FABP4 の低下が直接病因に関連する関連する可能性を追求するため *Fabp4* KO マウスの行動解析を行った結果、3 チャンバー試験、超音波啼鳴反応試験で軽微な変化が認められた。

【考 察】

本研究において、健常者と ASD 群から採取した毛根細胞に関しては *FABP4* 遺伝子の発現量に有意な差は認められなかったが、低年齢の ASD 児血清において FABP4 タンパク質の値が有意に低いことが 2 つのサンプルセットにおいて確認された。また、*Fabp4* KO マウスにおいて軽微ながらも自閉症関連行動に変化が認められたことから、FABP4 の低下が自閉症の病因となり得る可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ASD、健常者の方から採取した毛根細胞について、今回解析した *FABP4* 遺伝子では有意な差が認められなかったが、今後網羅的発現解析などを行い、両群間で発現変動する遺伝子が見つかれば、その遺伝子の生物学的機能を足がかりとして、ASD の発症メカニズムの解明に繋がる可能性があると考えている。網羅的解析などにより発現変動が認められた遺伝子については、ヒト遺伝学的解析、遺伝子改変動物、培養細胞などのアプローチにより、疾患メカニズムとの関連について明らかにしたいと考えている。

【参考・引用文献】

Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M et al., Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses. Biol Psychiatry. 2015 Jul 15; 78(2): 116-25