

## 統合失調症に強い関連を示した稀な遺伝子変異に基づく精神疾患の分子病態解明

木村大樹<sup>1)</sup>, 藤田 幸<sup>2)</sup>, 川端 猛<sup>3)</sup>, 森 大輔<sup>1)</sup>, 岩山佳美<sup>4)</sup>, 岡久祐子<sup>5)</sup>, 池田匡志<sup>6)</sup>,  
岩田仲生<sup>6)</sup>, 吉川武男<sup>4)</sup>, 山下俊英<sup>2)</sup>, 中村春木<sup>3)</sup>, 尾崎紀夫<sup>1)</sup>

- 1) 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学
- 3) 大阪大学蛋白質研究所 蛋白質情報科学研究室
- 4) 理化学研究所 分子精神科学研究チーム
- 5) 岡山大学大学院 精神神経病態学教室
- 6) 藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学

### 【研究の背景】

統合失調症や自閉スペクトラム症には、遺伝的要因が強く関与することが判明している。近年の目覚ましいゲノム解析技術の進歩により、ゲノムコピー数変異(CNV)や一塩基変異(SNV)が、頻度は稀だが高い疾患寄与率を有する変異(rare variant)として同定されている。これら稀な変異は発症に強い影響を及ぼし得るため、発症に強い影響力を持つ遺伝子変異と患者臨床表現型との関連を評価することで、精神疾患のサブタイプ抽出と分子病態の解明が期待されている。特に、染色体 22q11.2 欠失は多様な精神疾患の発症に極めて強い影響力(統合失調症発症のオッズ比が 50 以上)を持つが、本領域には 40 以上の遺伝子が含まれており、どの遺伝子が如何なる影響を及ぼして、精神疾患の発症に至るのかは判明していない。

### 【目 的】

Reticulon 4R Receptor (RTN4R) は、変異を持つことで統合失調症発症に非常に強い影響力を有することが知られる 22q11.2 欠失領域内に存在する遺伝子で、Nogo 受容体をコードする。Nogo 受容体は、Nogo などのミエリン由来の軸索伸展阻害因子の影響を受けて、神経細胞軸索の余分な芽生えや分枝が生じることを防ぐことにより、適切な神経回路を維持するのに役立っていると想定されている。さらに、Nogo 受容体は神経回路網の可塑性が一過的に高まる生後の臨海期における神経ネットワーク制御に関わり、統合失調症や自閉スペクトラム症の病態に関与している可能性が示唆されている。そのため、我々は、統合失調症患者の RTN4R 内に存在する変異の同定を試み、統合失調症病態との関連を検討することにした。

### 【方 法】

統合失調症 370 名の RTN4R のタンパク質コード領域内の変異探索を実施した。その後、同定した変異に関して、RTN4R 機能に対する影響を評価し、さらに新たな患者・健常対照者サンプル(統合失調症 1716 名、健常対照者 4009 名)を用いた関連解析を実施した。発症に強い影響力を有すると考えられた変異については、変異を有する患者の詳細な臨床表現型の取得に加え、変異の生物学的意義を検証した。

### 【結 果】

アミノ酸配列を変化させる RTN4R-R292H が統合失調症と有意な関連(オッズ比;3.9,  $p=0.048$ )を示した。同変異を有する患者に共通の臨床表現型は見出されなかったが、計算機によるタンパク質立体構造モデルにより、RTN4R と結合して機能する分子である LINGO1 との相互作用部位に RTN4R-R292H が存在し、RTN4R-R292H により、LINGO1 との相互作用が変

化することが予想された。その後実施した in vitro 機能解析により、本変異は LINGO1 との結合性の低下を起こすこと、さらに、神経細胞の成長円錐の形成に影響を与えることが判明した。

### 【考 察】

本研究結果は、RTN4R には統合失調症発症に強い影響を有する変異が存在すること、その変異により神経発達に障害を引き起こし得ることを示唆した。今後、CRISPR/Cas9 システムを用いた変異導入マウスを作製し、in vitro で得られた表現型の評価およびマウス脳における病理解析に加え、行動・認知機能解析を検討している。さらに、22q11.2 欠失が統合失調症発症に繋がる分子メカニズムにおける RTN4R の役割を検証していきたい。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

ゲノム解析から得られる強いエビデンスを有する精神疾患関連変異に基づく分子病態レベルでの均一な群を抽出することを通じて、現行の精神疾患診断法からサブタイプを抽出するという戦略が注目されており、将来的には、RTN4R を含む Nogo 機能異常を共通の分子病態とする患者群が抽出される可能性はあると考えられる。

### 【Publication】

Kimura H, Ozaki N, et al. A novel rare variant R292H in RTN4R affects growth cone formation and possibly contributes to Schizophrenia susceptibility. **Transl Psychiatry** 7(8):e1214,2017