

高齢初発カタトニアに対するトランスレーショナルリサーチ

横塚紗永子

信州大学医学部附属病院 精神科

【研究の背景】

カタトニアは、興奮、カタレプシー、常同症など精神運動性障害を特徴とし、統合失調症、発達障害、認知症など様々な精神疾患、身体疾患で認められる症候群である。ベンゾジアゼピン系薬剤や ECT への治療反応性が良好なことから、生物学的基盤が共通であることが示唆されるが、未だその病態は不明な点が多い。

カタトニア症候群の原疾患は、統合失調症をはじめとした精神障害、身体的疾患と多岐にわたるが、ベンゾジアゼピン系薬剤や ECT がいずれにも有効であること、臨床表現型がほぼ一定のパターンを呈すること等から、共通する生物学的病態の存在が示唆される。当研究室では、十数年にわたる 100 例以上の 50 歳以降に発症したカタトニア症候群の臨床的観察に基づき、高齢初発カタトニア症候群において、特異的な臨床症状を捉え、臨床所見の共通した群の抽出に成功している。カタトニア症候群の遺伝学的研究では周期性のカタトニアにおいて、家系内での表現促進を認めること(Stöber G, et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1995)、さらに連鎖研究では 15q15 と 22q13 との連鎖が報告されている(Stöber G, et al. *Hum Genet*, 2002)。以上の先行研究を基に、申請者は高齢初発のカタトニア症候群では若年期には異常を来しにくい、何らかの分子の蓄積が発症に寄与しているとの仮説をたてた。

【目 的】

当研究室では初老期以降のカタトニア症候群の集団をデータベース化しており、これを用いてカタトニア症候群感受性遺伝子の同定を行うことで、本症候群の病態解明を目指す。

【方 法】

本研究は信州大学医学部医学部倫理委員会で承認されており、対象者からは書面にて研究参加の同意を得た。

追跡可能であった高齢初発カタトニア症候群の患者 44 人及び同症候群を家族に持ちかつ精神疾患のある家族を対象とした。このなかで当院通院中の対象者に協力を依頼した。書面にて研究参加の同意を得た 5 人(catatonia-1, catatonia-2, catatonia-3, catatonia-4, catatonia-5)に対して全ゲノムシーケンスを行った。全ゲノムシーケンスは GENEWIZ(東京都品川区)に受託した。

【結 果】

全エクソーム解析の平均深度は 23 で、84~91%は 10 リード以上でカバーされた。

以下の 1)から 4)の条件でフィルタリングを行い、病原性の可能性の高い SNV を絞り込んだ。(1) 1000Genomes と ExAC で MAF < 0.01 2) エクソン領域やスプライシング領域の変異 3) 同義バリエーションは除外 4) SIFT、Polyphen2、MutationTaster2、CADD のうち、半数以上の in silico ツールでバリエーションが有害であると予測された場合) SNV の絞り込みの結果、catatonia-1 で 612 個、catatonia-2 で 645 個、catatonia-3 で 633 個、catatonia-4 で 586 個、catatonia-5 で 538 個の SNV が検出された。

さらにこれらの検出された SNV のうち、American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology :ACMG のガイドライン (Richards S, et al. Genet Med. 2015) によるフィルタリングを行い “Pathogenic” と分類された SNV は catatonia-1 で1個、catatonia-2 で 2 個、catatonia-3 で 4 個、catatonia-4 で 3 個、catatonia-5 で 6 個の計 16 個 15 箇所であった。catatonia-1 と catatonia-3 では同一遺伝子の同一 SNV が同定された。このなかで脳や神経細胞で発現が確認されている遺伝子は 11 個であり、そのなかにはユビキチンプロテアソーム系関連タンパク質コード遺伝子や小胞体関連タンパク質のコード遺伝子を複数認めた。

【考 察】

高齢初発カタトニア症候群の患者及び同症候群を家族に持ちかつ精神疾患のある家族5名に行った全ゲノムシーケンスにおいて、病因の可能性の高い変異を 11 個同定した。これらの変異のなかには、タンパク分解や小胞輸送に関わる変異を複数認め、加齢性の変化から生じる何らかの分子の蓄積という仮説を裏付ける結果となった。今回同定された変異についてさらなる遺伝子変異の検証や機能解析が必要と考える。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

解析の対象者を増やすことによって、より病因の可能性の高い変異を絞り込める可能性がある。また今回同定した遺伝子変異が他の分子の病的蓄積にどのように相互関係するのか、さらなる解析をすすめることによって、高齢初発カタトニアの分子病態を解明し、治療法につながる分子基盤が得られる意義がある。

【参考・引用文献】

Stöber G, et al. Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1995;245:135-41.

Stöber G, et al. Periodic catatonia: confirmation of linkage to chromosome 15 and further evidence for genetic heterogeneity Hum Genet. 2002 ;111:323-30.

Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology Genet Med. 2015 ;17:405-24.