

セロトントランスポーター遺伝子の機能的多型領域は統合失調症男性患者における高メチル化と扁桃体体積の相関に影響する

Promoter activity-based case-control association study on *SLC6A4* highlighting hypermethylation and altered amygdala volume in male patients with schizophrenia

池亀 天平¹、文東 美紀²、岡田 直大^{1,3}、村田 唯²、小池 進介^{1,4}、菅原 裕子⁵、齋藤 竹生⁶、池田 匡志⁶、大和田 啓峰⁷、福永 雅喜⁸、山下 典生⁹、越山 太輔¹、夏堀 龍暢¹、岩白 訓周¹、浅井 竜朗¹、吉川 茜¹⁰、西村 文親¹、河村 代志也¹¹、石郷岡 純¹²、垣内 千尋¹⁰、佐々木 司¹³、阿部 修¹⁴、橋本 亮太¹⁵、岩田 伸生⁶、山末 英典¹⁶、加藤 忠史¹⁰、笠井 清登^{1,3}、岩本 和也²

- 1 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野
- 2 熊本大学大学院生命科学研究部分子脳科学講座
- 3 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構 (IRCN)
- 4 東京大学心の多様性と適応の連携研究機構
- 5 熊本大学大学院生命科学研究部精神神経医学講座
- 6 藤田医科大学医学部精神神経科学
- 7 東京大学大学院医学系研究科小児科学分野
- 8 自然科学研究機構生理学研究所心理生理学研究部門
- 9 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
- 10 順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学
- 11 医療法人社団ハートフル川崎病院
- 12 CNS 薬理研究所
- 13 東京大学大学院教育学研究科健康教育学分野
- 14 東京大学大学院医学系研究科放射線医学講座
- 15 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部
- 16 浜松医科大学医学部精神医学講座

[Schizophrenia Bulletin 2020 Dec 1;46(6):1577-1586]

＜背景＞セロトントランスポーター(5-HTT)は *SLC6A4* 遺伝子にコードされており、ヒトの情動行動や精神疾患メカニズムに関連する重要な分子と考えられている。我々は先行研究において、双極性障害(bipolar disorder:BD)一卵性双生児不一致例のリンパ芽球、および BD 患者一般集団のリンパ芽球や死後脳試料を用いた DNA メチル化解析により、*SLC6A4* のプロモーター領域内に BD 患者有意な高メチル化 CpG 部位(CpG3)が存在することを報告した。

＜目的＞先行研究の結果を検証・発展させる為、本研究では統合失調症(schizophrenia:SZ)患者を含む多数検体による CpG3 のメチル化変化の検証、*SLC6A4* の機能的多型領域(5-HTT-linked polymorphic region:5-HTTLPR、低転写活性型と高転写活性型に分類)との関連、メチル化変化の機能的役割、薬剤が及ぼす影響、脳画像データとの関連など網羅的解析を行った。

＜結果＞450 例の BD 患者末梢血 DNA 試料、および 440 例の SZ 末梢血 DNA 試料を用いた症例対照 DNA メチル化解析より、低転写活性型 5-HTTLPR を持つ男性患者で有意に CpG3 が高メチル化していることを明らかにした($P < 0.05$, Mann-Whitney U-test)。また、ラット神経細胞株を用いたレポーターアッセイより、高メチル化 CpG3 が転写活性を著しく抑制することを見出し、更にリスパリドンを長期投与したコモンマウス末梢血 DNA 試料では、同部位のメチル化率が低下することも確認した。さらに、合計 98 例(健常者 41 例, SZ 患者 57 例)の脳構造画像を用いた解析により、低転写活性型 5-HTTLPR を持つ男性患者の左扁桃体の体積と CpG3 のメチル化率が有意に相関することを確認した(Pearson's $R = -0.454$, $P = 0.026$)。

＜考察＞以上より、もともと転写活性の低い 5-HTTLPR を持つ BD・SZ 患者両群では CpG3 が高メチル化されることで、更に *SLC6A4* の発現低下、扁桃体の体積変化、精神症状の変化が引き起こされている可能性が示唆された。本研究により精神疾患の分子病態に関して新たな知見がもたらされ、セロトントランスポーターのエピジェネティックな状態を標的とした治療薬や診断マーカー開発など、多方面での応用が期待される。