



独立行政法人理化学研究所



文部科学省 “社会に貢献する脳科学”の実現を目指して  
**脳科学研究戦略推進プログラム**  
Strategic Research Program for Brain Sciences  
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

## 神経伝達物質受容体サブユニットのタンパク質を変化させる 遺伝子変異が、統合失調症の発症に関与することを発見

－ 統合失調症の病因解明・治療・発症予防に新たな道 －

### 本研究成果のポイント

- NMDA 型グルタミン酸受容体の NR3A サブユニットをコードする *GRIN3A* 遺伝子中の、日本人、中国人のアジア系民族にしか存在しない非同義置換点変異である、R480G 変異（480 番目のアミノ酸がアルギニンをグリシンに変化させる）が、統合失調症の発症に比較的大きな影響をもって、関与することを発見。
- これまでの統合失調症のゲノム研究では、統合失調症の発症リスクを 1.1-1.2 倍程度に高める点変異しか同定されていなかったのに対して、今回の研究では、*GRIN3A* の R480G 変異を有すると、約 1.6 倍リスクが高まるという結果が得られた。
- 今回、統合失調症との関連を同定した *GRIN3A* の R480G 変異は、これまで疾患との関連が報告されていた点変異とは異なり、タンパク質のアミノ酸配列を変化させるものであった。今後、この変異を人工的に導入した細胞や動物を用いた研究を通じて、NMDA 型グルタミン酸受容体の NR3A サブユニットタンパクを標的とした、新たな統合失調症の治療法を開発できる可能性がある。

## 概要

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、うつ病と並ぶ代表的な精神疾患である統合失調症※<sup>1</sup>の発症と関連する遺伝子変異を発見しました。理研脳科学総合研究センター（利根川進センター長）分子精神科学研究チームの高田篤客員研究員、吉川武男チームリーダーらによる共同研究グループの成果です。

統合失調症に罹患しやすい体質は、ゲノム配列上の多数の個人差（変異）に影響されることがこれまでの研究から分かってきました。しかし、これまでの研究は頻度が高い変異（疾患の有無にかかわらず人口の5%以上に認められる）を対象としたものが殆どで、それらの「ありふれた」変異は、統合失調症を発症するリスクを最大1.1-1.2倍程度に高める効果（影響力）しかなく、また、いずれもタンパク質のアミノ酸を変化させるものではなかったため、その機能的影響についての推測は困難でした。今回私たちは、これまでの研究の限界を踏まえて、ゲノム配列の変異のうち、頻度が低くても（人口の5%未満にしか認められない）タンパク質配列を変化させるもの（非同義置換変異※<sup>2</sup>）、つまり大きな効果が期待できる変異に注目して研究を行いました。その結果、これまでに統合失調症との関連が報告されていた変異よりも、発症に大きな効果をもって関与する非同義置換変異※<sup>2</sup>、すなわち NMDA 型グルタミン酸受容体の NR3A サブユニット※<sup>3</sup>をコードする *GRIN3A* 遺伝子の R480G 変異（480 番目のアミノ酸がアルギニンからグリシンに変化）※<sup>4</sup>を同定しました。これは、日本人、中国人のアジア系民族に特異的な変異です。

本研究成果により、*GRIN3A* 遺伝子がコードする NR3A タンパクのアミノ酸置換がもたらす機能変化が、日本人統合失調症の発症リスクに関わっていることが示唆されました。さらなる検討を要しますが、この変異を人工的に導入した細胞や動物を用いた研究を通じて、この受容体タンパクを標的とした、新たな統合失調症の治療法を開発できる可能性があります。

また今後、タンパク質配列を変化させるなど、機能変化を解析しやすいゲノム変異に着目した、より網羅的かつ大規模な遺伝研究を進めれば、統合失調症に関係する分子ネットワークを明らかにすることも可能と考えられます。今回の研究は、それらの嚆矢であるといえます。

本研究成果は、2012 年 12 月 13 日（木）午前 4 時（日本時間）に米国生物学的精神医学会の科学雑誌「Biological Psychiatry」（バイオロジカルサイキアトリー）のオンライン速報版 (<http://www.sciencedirect.com/science/journal/aip/00063223>) で公開されます。

なお、本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また理研脳科学総合研究センター研究費補助金などの助成を受けて行われました。

## 本文

### <研究の背景>

統合失調症<sup>※1も参照</sup>は、思春期前後に発症し、幻覚妄想をはじめとした陽性症状、感情の平板化（鈍麻）をはじめとした陰性症状、認知機能障害などを呈し、慢性に経過する重篤な疾患ですが、根本的な原因や、治療法、予防法等は明らかになっていません。双生児・家系研究などの結果から、統合失調症の発症リスクは遺伝的要因（主にゲノムの塩基配列によって決定される体質）に影響されることが知られており、2007 年ごろから行われるようになった全ゲノム関連解析<sup>※5</sup>では、統合失調症と関連する、頻度が高い（疾患の有無にかかわらず人口の 5%以上に認められる）ゲノム配列の点変異<sup>※6</sup>がいくつか同定されました。しかし、これらの点変異は、いずれも発症リスクを最大 1.1-1.2 倍に高める程度であり、弱い効果しか持っていませんでした。また、いずれもタンパク質のアミノ酸を変化させるものではなかったため、その機能についての解析は困難でした。別の方向性を持った研究である、網羅的なコピー数変異<sup>※7</sup>の解析からは、リスクを 5 倍以上に高める、非常に稀なコピー数変異がいくつか同定されました。しかし、コピー数変異は、通常多数の遺伝子を含むため、変異が及ぼす生物学的影響についての解析は容易ではありません。

こういった背景から、強い影響を持って疾患と関連する可能性があり、また生物学的影響の解析が比較的容易と思われる、タンパク質のアミノ酸配列を変化させる点変異である非同義置換変異<sup>※2</sup>についての解析が待ち望まれていました。そのような変異を探索する場合、頻度の低い点変異<sup>※6</sup>に着目することが有効であると考えられていました。一方、頻度が低い点変異については、つい最近までその情報が不足していたため、十分に調べることができなかったのですが、ここ数年で普及してきた次世代シーケンサー<sup>※8</sup>を用いた研究によって、非同義置換変異を含む頻度が低い点変異の網羅的なカタログが作製されるようになりました。本研究では、網羅的な変異のカタログを作成するための代表的なプロジェクトである、1000 ゲノム計画<sup>※9</sup>のデータを用いて、まだよく調べられていない頻度が低い点変異のうち、統合失調症との関連が疑われる非同義置換変異で、かつ日本人を含むアジア民族で検出されているものをリストアップし、統合失調症との関連を解析しました。統合失調症に関連するゲノム変異は、人種特異的な面も大きいと考えられています。

### <研究の内容>

本研究では、まず、1000 ゲノム計画のデータから、(1) ゲノム変異がタンパク質のアミノ酸配列を変化させる（非同義置換変異<sup>※2</sup>である）、(2) 他の生物種（サル、マウスなど）との比較で進化的に保存されているため、変異が起きた場合に重要な影響を与える可能性が高いと考えられる、(3) 頻度が 5%未満でアジア人特異的に認められる、という 3 つ基準を満たす点変異を 47 個抽出しました。そして、これらの点変異の遺伝子型（ゲノム配列）を、2012 人の日本人の統合失調症の患者さん、2781 人の健常対象者の方々から同意を得て採取した DNA サンプルを用いて解析し、疾患との関連を評価しました。

その結果、5つの点変異と統合失調症の関連は、P値（偶然にある事象が起きる確率）が0.05未満であり、統計学的に有意であると判定されました。中でも、NMDA型グルタミン酸受容体のNR3Aサブユニット※<sup>3</sup>をコードする*GRIN3A*遺伝子中の非同義置換変異※<sup>3</sup>である、R480G変異（480番目のアミノ酸が、アルギニンからグリシンに置き換わる変異）※<sup>4</sup>は、P値が0.00042と、比較的高い水準で疾患と関連していました。

引き続いて、*GRIN3A* R480G変異※<sup>4</sup>と統合失調症の関連について、異なるサンプル集団から得られたデータを用いて、さらに検討しました。まず、本研究グループが所有する、統合失調症患者さんを含む家系のDNAサンプル（中国人由来）を用いた解析を行った結果、ここでも疾患と変異の有意な関連を認めました。また、台湾の研究グループによって既に報告されていた比較的小規模な研究でも、有意ではないものの（ $P > 0.05$ ）、R480G変異（480番目のアミノ酸がグリシンになったもの）※<sup>4</sup>が、患者さんの群で多く見つかりました。全てのデータを合わせた解析では、関連のP値が $3.3 \times 10^{-5}$ （偶然だと、約3万回に1回しか認められない程度の水準）となり、この変異を有すると、疾患を発症するリスクが約1.6倍高まるという結果が示されました。そのため、*GRIN3A* R480G変異※<sup>4</sup>は、これまでの研究で同定された頻度が高い点変異よりも、大きな効果を持って、統合失調症の発症リスクに寄与していると考えられました。

#### <社会的意義・今後の展開と期待>

これまでの統合失調症遺伝子研究は、頻度が高いゲノム変異を対象としたものが殆どで、それらの変異は統合失調症を発症するリスクを最大1.1-1.2倍程度に高める効果しかありませんでした。そこで今回、これまでの研究では十分に調べられていなかった、頻度が低い点変異のうち、タンパク質配列に影響を与えるものに注目して研究を行いました。その結果、過去に統合失調症との関連が報告されていた点変異よりも大きな効果を持って疾患と関連する（すなわちその変異を持っていると疾患を発症する確率がより高まる）、*GRIN3A* R480G変異※<sup>4</sup>を同定しました。この関連が確実であることを証明するためには、さらなる独立した大規模サンプルでの検討が必要ですが、この変異はタンパク質の配列を変化させるため、人工的に変異を導入した細胞や動物を解析することによって、神経細胞や脳に与える影響を推測することが可能です。そういった解析を通じて、「NMDA型グルタミン酸受容体のNR3Aサブユニットという、神経伝達物質の受容体を構成する分子」をターゲットとした、新たな統合失調症の治療法を開発できる可能性があります。

また今回の研究では、47個の非同義置換変異のみを解析対象としましたが、今後、こういった変異についての、より網羅的な解析を十分なサンプル数を用いて行なうことができれば、今回同定した*GRIN3A* R480G変異※<sup>4</sup>以外にも、確実かつ大きな効果を持って疾患と関連するゲノム変異が発見されると予想されます。そして、疾患リスクに強い影響を及ぼす機能的遺伝子変異の同定が進み、それらの変異が脳や神経細胞に与える影響が明らかにされれば、統合失調症という疾患の病態理解にも大きく貢献するものと期待されます。また、リスクとなるゲノム変異の種類や関連する生物学的影響に基づいた、オーダーメイド医療の発展にも寄与する可能性があります。

**論文名**

発表雑誌名：

Biological Psychiatry (バイオロジカルサイキアトリー)

論文タイトル：

A population-specific uncommon variant in *GRIN3A* associated with schizophrenia

**著者名**

Atsushi Takata (高田篤), Yoshimi Iwayama, Yasuhisa Fukuo, Masashi Ikeda, Tomo Okochi, Motoko Maekawa, Tomoko Toyota, Kazuo Yamada, Eiji Hattori, Manabu Toyoshima<sup>1</sup>, Hiroshi Ujike, Tetsuo Ohnishi, Toshiya Inada, Hiroshi Kunugi, Norio Ozaki, Shinichiro Nanko, Kazuhiko Nakamura, Norio Mori, Shigenobu Kanba, Nakao Iwata, Tadafumi Kato and Takeo Yoshikawa (吉川武男)

**(問い合わせ先)**

独立行政法人理化学研究所

脳科学総合研究センター 分子精神科学研究チーム

チームリーダー 吉川 武男 (よしかわ たけお)

TEL : 048-467-5968 FAX : 048-467-7462

E-mail: takeo@bain.riken.jp

脳科学研究推進部 入江 真理子

TEL : 048-467-9757 FAX : 048-462-4914

E-mail: pr@brain.riken.jp

**(報道担当)**

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715

E-mail: ex-press@riken.jp

**<文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラムに関するお問い合わせ>**

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局

担当：大塩

TEL : 03-5282-5145/FAX : 03-5282-5146

E-mail: srpbs@nips.ac.jp

## 補足説明

### ※1 統合失調症

統合失調症は人口の約1%が罹患する精神疾患で、思春期・青年期に発症することが多い。幻覚や妄想、思考の障害、自発性の低下、感情の平板化などを主要な症状とし、社会的機能低下も問題となる。統合失調症は、他の多くの精神疾患と同様に、複数の遺伝要因と環境要因が複雑かつ相互に作用した結果、発症に至ると考えられている。そのため、ゲノムが（ほぼ）完全に一致する一卵性双生児であっても、片方が発症し、もう一方は発症しないということがしばしばある。環境要因では、飢饉の他、妊娠中のインフルエンザ感染、冬季出生、周産期障害、母子のRh血液型不適合などが、統合失調症の発症率を若干増加させることが知られている。

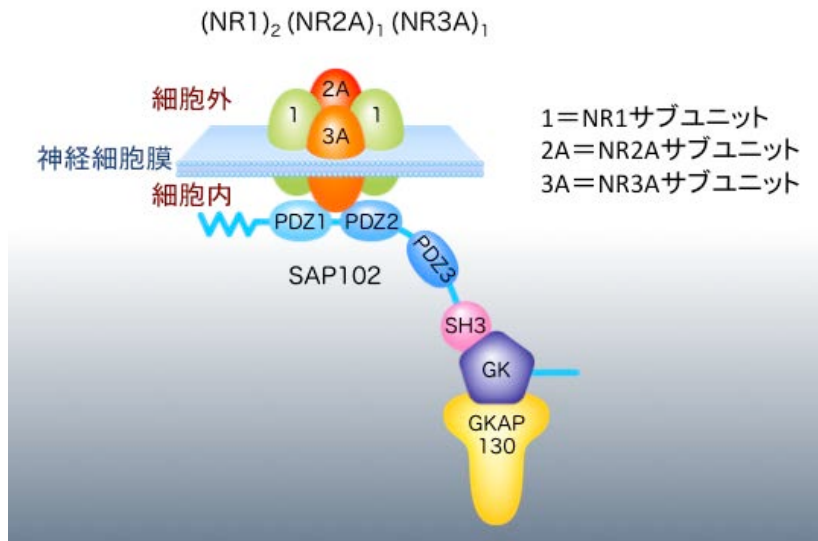
### ※2 非同義置換変異

タンパク質を構成するアミノ酸の種類を変化させる遺伝子点変異<sup>※6</sup>のこと。ヒトを含む生物の遺伝情報を担う物質である DNA は、アデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)の4種類の分子の配列によって構成され、タンパク質をコードするゲノム領域では、3つの塩基が一組となって、一つのアミノ酸をコードする。1つのアミノ酸が、複数の3塩基の並びによってコードされることもある(例えば、リジンはAAAとAAGの両方によってコードされる)。そのため、DNA上の1つの塩基が変異により置き換わったときに、コードされるアミノ酸が変化する場合と、変化しない場合がある(上記の例だと、3番目のAがGに変化しても、コードされるアミノ酸はリジンのままで変化しない)。前者を非同義置換変異、後者を同義置換変異と呼んでいる。

### ※3 NMDA 型グルタミン酸受容体の NR3A サブユニット

NMDA 型グルタミン酸受容体は、神経細胞の膜上にある神経伝達物質受容体の一種で、神経伝達物質かつアミノ酸の1つであるグルタミン酸が結合すると、陽イオン( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ など)が細胞外から細胞内に流入し、神経細胞が興奮する。下図のように4つのサブユニットタンパクから構成されるが、2つのNR1サブユニットは必須で、他の2つのサブユニットタンパクは、NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3Bの中のいずれかである。なお、統合失調症の病因仮説の1つとして、「NMDA 型グルタミン酸受容体の機能障害」が提唱されているが、今回の結果は、その仮説を説明する分子機序の1つを、反映したものである可能性が考えられる。

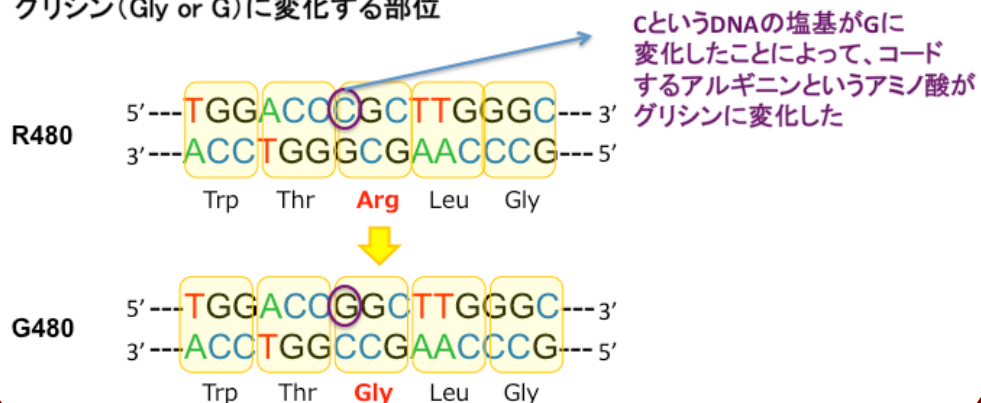
## NMDA受容体は4量体からなる



### ※4 *GRIN3A* 遺伝子中の非同義置換変異 R480G

NMDA 型グルタミン酸受容体の NR3A サブユニットタンパクは、ヒト染色体 9 番に載っている *GRIN3A* という遺伝子によってコードされている。R480G とは、そのタンパクの 480 番目のアミノ酸であるアルギニン (R) が、下図のようにゲノムの一塩基置換 (点変異※6も参照) によって、グリシン (G) に変化したものをさす。3 つの DNA 塩基の並びが 1 つのアミノ酸をコードする。

*GRIN3A* 遺伝子の塩基配列の一部と一塩基置換 (点変異) によって 480 番目のアルギニン (Arg or R) がグリシン (Gly or G) に変化する部位



#### ※5 全ゲノム関連解析

ゲノム中に含まれる、~100 万個の頻度が高い点変異を網羅的に解析し、疾患と関連するものを同定する研究手法。

#### ※6 点変異

点変異（一塩基置換ともいう）は、DNA の個人差（バリエーション）のうち、一つの塩基が別の塩基に置換わったもののことをさす。つまり、DNA を構成する A、T、G、C のうち一つ（一塩基）が、例えば G→C のように、別の塩基に置き換わっている。

#### ※7 コピー数変異

ゲノム DNA は、通常、1 細胞あたり 2 コピーであるが、部分的に欠失して 1 コピーになったり、ある部分が重複して 3 コピー以上になったりすることがある。こういった、特定のゲノムの領域のコピー数が個人間で異なることを、「コピー数変異」と呼ぶ。また、ある程度の大きさをもって、コピー数が異なる領域のみが「コピー数変異」として定義されており、そのサイズは、通常 1 kbp 以上とされている。

#### ※8 次世代シーケンサー

多数の DNA 断片を同時並行して解読することにより、高速に DNA 配列を解析することが可能なシーケンサー。2008 年ごろから、本格的に利用されるようになってきた。

#### ※9 1000 ゲノム計画

次世代シーケンサーを用いて、約 1000 人の全ゲノムを解読し、網羅的な変異のリストを作成することを目指したプロジェクト。現在まで 14 の民族から得られた 1,092 人の全ゲノムが解読されており、日本人も約 100 人含まれている。

参考文献：

An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes.

1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, Kang HM, Marth GT, McVean GA.

Nature. 2012 Nov 1;491(7422):56-65. doi: 10.1038/nature11632.

参考 URL：

<http://www.1000genomes.org>