

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791371

研究課題名(和文) ABCトランスポーターファミリーが精神疾患に及ぼす役割について

研究課題名(英文) The ABC transporter family in psychiatric diseases

研究代表者

藤井 崇 (Fujii, Takashi)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・科研費研究員

研究者番号：10450610

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症と大うつ病性障害について遺伝子関連解析を指標とした解析で、ABCトランスポーター遺伝子ファミリーに焦点を絞った解析を行った。まずABCA1に関して、アミノ酸置換型多型rs2230808 (R1587K) が男性特異的に統合失調症の発症脆弱性、および脳形態と関連するとの内容を論文を発表している。ABCB1 (P糖タンパク質) の解析では、健常者との比較において、うつ病患者群ではC3435T (rs1045642) の機能低下型アリルT3435とTT3435遺伝子型の頻度が有意に高かった。これらの結果は、P糖タンパク質の機能低下がうつ病のリスクとなる可能性を示しており、論文として報告した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on ABC transporter family, which might be involved in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder (MDD). First, we reported a significant association between the rs2230808 (R1587K) of ABCA1 and schizophrenia in men. In the study of ABCB1 encoding the P-glycoprotein gene, we selected the five functional polymorphisms (A-41G [rs2188524], T-129C [rs3213619], C1236T [rs1128503], G2677A/T [rs2032582], and C3435T [rs1045642]). We found that the minor T3435 allele of rs1045642 was significantly increased in MDD patients than in the controls and homozygotes for the T3435 allele was significantly more common in patients than in the controls. These results suggest that the T3435 allele or carrying two copies of this allele confers susceptibility to MDD in the Japanese population.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：神経科学 脳神経疾患 ストレス応答生理 ABCトランスポーター 認知機能解析 遺伝子解析 大うつ病性障害 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症や大うつ病性障害などの精神疾患は、現代社会において誰もが発病する要因を抱えている極めて身近な疾患と考えられる。今回注目した ABC トランスポーターファミリーには、血液脳関門で発現し、ストレスホルモンなどの低分子化合物の脳内への侵入を制限する ABCB1 (P 糖タンパク質) などがあり、ストレス応答と関連して精神疾患に影響を及ぼす可能性のある分子が含まれている。そのため、そうした遺伝子の機能多型は、精神疾患脆弱性の個人差を生み出す有力候補として考えられていた。

2. 研究の目的

本研究では、精神疾患の中で、特に統合失調症と大うつ病性障害をターゲットとして、その発症脆弱性因子の探索と解析を目的として研究を行う。

3. 研究の方法

解析では ABC トランスポーターファミリー分子群に焦点を絞り、アミノ酸置換、転写制御、スプライシング調節などの観点から、機能に影響を及ぼすことの期待される多型を選出し、それらを中心に解析を進める。

4. 研究成果

おもな研究成果としては、まず ABCA1 に関して、アミノ酸置換型多型 rs2230808 (R1587K) が男性特異的に統合失調症の発症脆弱性、および脳形態と関連するとの内容で論文を発表することができた。

さらに、ABCB1 (P 糖タンパク質) に関して、まず解析対象として 5 つの機能多型 A-41G (rs2188524)、T-129C (rs3213619)、C1236T (rs1128503)、G2677A/T (rs2032582)、C3435T (rs1045642) を選出した。解析を行ったところ、健常者との比較において、大うつ病性障害の患者群で T3435 機能低下型アリルが有意に多く見られ、さらに TT3435 遺伝子型の頻度が有意に高かった。これらの結果は、P 糖タンパク質の機能低下がうつ病のリスクとなる可能性を示しており、論文として報告した。この結果は後述のように日刊工業新聞にも取り上げられている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文(査読有)](計 9 件)

Hori H, Yamamoto N, Teraishi T, Ota M, Fujii T, Sasayama D, Matsuo J,

Kinoshita Y, Hattori K, Nagashima A, Ishida I, Koga N, Higuchi T, Kunugi H. Cognitive effects of the ANK3 risk variants in patients with bipolar disorder and healthy individuals. J Affect Disord. 2014 Epub 2014 Feb 10. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.008.

Fujii T, Hori H, Ota M, Hattori K, Teraishi T, Sasayama D, Yamamoto N, Higuchi T, Kunugi H. Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression. Psychoneuroendocrinology. 2014 Epub 2014 Jan 23. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.007.

Teraishi T, Sasayama D, Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Matsuo J, Nagashima A, Kinoshita Y, Hattori K, Ota M, Fujii S, Kunugi H. Possible association between common variants of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene and memory performance in healthy adults Behav Brain Funct. 2013 Jul 30;9(1):30. DOI: 10.1186/1744-9081-9-30.

Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Tatsumi M, Arima K, Kunugi H. Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. Sci Rep. 2012;2:634. DOI: 10.1038/srep00634.

Fujii T, Ota M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Yamamoto N, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H. Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. J Psychiatr Res. 2012 Apr;46(4):555-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.012.

Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Fujii T, Hattori K, Ishikawa M, Kunugi H. Elevated Cortisol Level and

Cortisol/DHEAS Ratio in Schizophrenia as Revealed by Low-Dose Dexamethasone Suppression Test
The Open Neuropsychopharmacology Journal 2012, 5, 18-24.
DOI: 10.2174/1876523801205010018.

Fujii T, Yamamoto N, Hori H, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Hashikura M, Tatsumi M, Okamoto N, Higuchi T, Kunugi H.

Support for association between the Ser205Leu polymorphism of p75(NTR) and major depressive disorder.
J Hum Genet. 2011 Nov;56(11):806-9. doi: 10.1038/jhg.2011.107.

Ota M*, Fujii T*, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H. *equally contributing authors

A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Dec 1;35(8):1877-83.
DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.012.

Sasayama D, Hori H, Iijima Y, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Fujii T, Higuchi T, Amano N, Kunugi H.

Modulation of cortisol responses to the DEX/CRH test by polymorphisms of the interleukin-1beta gene in healthy adults.
Behav Brain Funct. 2011 Jul 5;7:23.
DOI: 10.1186/1744-9081-7-23.

[学会発表](計 9件)

Takashi Fujii, Masahiko Tatsumi, Hiroshi Kunugi

FKBP5 rs1360780 and antidepressant treatment response
第36回日本分子生物学会(神戸国際会議場)
2013年12月3-6日

Kunugi H, Hori H, Fujii T

Characteristics of hyper- and hypocortisolism assessed with DEX/CRH test
11th World Congress of Biological Psychiatry (Kyoto)
2013年6月23-27日

小川 眞太郎、藤井 崇、古賀 賀恵、堀 弘

明、服部 功太郎、功刀 浩
うつ病患者における血漿中 L-トリプトファン濃度の比較および先行研究のメタアナリシス
第34回日本臨床栄養学会総会・第33回日本臨床栄養協会総会(東京 都市センターホテル)
2012年10月6-7日

Hiroshi Kunugi, Tadahiro Numakawa, Naoki Adachi, Takashi Fujii

Brain derived neurotrophic factor as a key molecule in schizophrenia and mood disorders
第34回日本生物学的精神医学会(神戸国際会議場)
2012年9月28-30日

功刀浩、藤井崇、篠山大明

うつ病のファーマコジェネティクスと脳機能
第34回日本生物学的精神医学会(神戸国際会議場)
2012年9月28-30日

Takashi Fujii, Hiroaki Hori, Miho Ota, Daimei Sasayama, Kotaro Hattori, Toshiya Teraishi, Noriko Yamamoto, Miyako Hashikura, Masahiko Tatsumi, Teruhiko Higuchi, Hiroshi Kunugi

Association analysis of the C3435T polymorphism of ABCB1 with major depressive disorder
第35回日本神経科学会(神戸国際会議場)
2012年9月18-21日

藤井崇, 太田深秀, 堀弘明, 服部功太郎, 篠山大明, 寺石俊也, 山本宣子, 橋倉都, 巽雅彦, 樋口輝彦, 功刀浩

P糖タンパク質(ABCB1)の機能多型と大うつ病性障害発症脆弱性
第7回トランスポーター研究会(京都大学)
2012年6月9-10日

Fujii T, Ota M, Hori H, Hattori K, Sasayama D, Teraishi T, Hashikura M, Tatsumi M, Okamoto N,

Higuchi T, Kunugi H
The functional polymorphisms of P-glycoprotein (ABCB1) and susceptibility to develop major depressive disorder.
第34回日本分子生物学会(パシフィコ横浜)
2011年12月14日

Fujii T, Yamamoto N, Hori H,
Sasayama D,
Hattori K, Teraishi T, Hashikura M,
Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H.
大うつ病性障害における p75NTR 遺伝子の
ミスセンス多型 Ser205Leu の解析.
第 34 回日本神経科学会 (パシフィコ横浜)
2011 年 9 月 16 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

日刊工業新聞 「国立精神・神経医療研究セ
ンター、うつ発症遺伝子を発見」2012 年 02
月 16 日 記事として掲載
<http://www.nikkan.co.jp/news/nkx1020120216eaal.html>
http://brainprogram.mext.go.jp/media/press/120210_ncnp_kunugi2.pdf

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 崇 (Takashi Fujii)
独立行政法人国立精神・神経医療研究セ
ンター 神経研究所 疾病研究第三部 科
研費研究員
研究者番号 : 10450610