

平成 22 年 4 月 26 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007 年度 ~2009 年度
課題番号：19591354
研究課題名 (和文) 自殺における細胞内情報伝達の変化に関する分子遺伝学的研究
研究課題名 (英文) Molecular genetic study of intracellular signal transduction in suicide
研究代表者
西口 直希 (NISHIGUCHI NAOKI)
神戸大学・大学院医学研究科・医学研究員
研究者番号：10362774

研究成果の概要 (和文)：細胞内の情報伝達系に着目し、機能的に自殺との関連の可能性のある遺伝子を候補とし、自殺との関連の有無について調べた。一例として Regulator of G protein signaling 2 遺伝子は、多型をマーカーとした相関解析において自殺との関連が認められ、タンパクレベルでの変化が見出された。その他、いくつかの遺伝子相関研究や、マイクロアレイ法を用いたスクリーニングの結果について報告した。

研究成果の概要 (英文)：Candidate genes which are thought to be biologically involved in suicidal behaviour were examined for association with suicide. For example, regulator of G protein signaling 2 (RGS2) gene was associated with suicide using its polymorphisms, and the level of RGS2 protein was altered in suicidal postmortem brains. Additionally, we reported the results of other genetic association studies and screening examination with microarray in suicide.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神薬理学、神経科学

1. 研究開始当初の背景

ヒトが自殺に至る背景には、個人が有する脆

弱性が存在すると考えられ、その生物学的基盤を解明することは、医学的な治療的介入を

確立する上でも有効である。そのような観点から、自殺者を対象とした、分子遺伝学的研究が積み重ねられてきたが、未だその結果は断片的なものにとどまっており自殺の感受性遺伝子として同定されたといえるものは存在しない。

2. 研究の目的

自殺の感受性遺伝子を同定する試みは、これまでセロトニン神経系を中心に、受容体、トランスポーターなどのレベルが注目されていたが、自殺の分子遺伝学的研究をさらに展開すべく、細胞内情報伝達に関する分子に着目した。これまでの生物学的知見より、候補遺伝子を絞り込み、分子遺伝学的手法を用いて感受性遺伝子の同定を試み、さらに発現タンパクについて自殺者脳内での変化を調べた。

3. 研究の方法

候補遺伝子における多型を用いて自殺との相関解析を行い、関連の有無を調べた。相関がみられた遺伝子については、自殺者死後脳を用いて、発現タンパクの変化を調べた。

4. 研究成果

(1) 三量体Gタンパクをセカンドメッセンジャーとする経路に着目し、その細胞内情報伝達を調節する機能を担う Regulator of G protein signaling 2 (RGS2) を候補遺伝子として自殺との関連を調べた。RGS2 遺伝子内のいくつかの遺伝子多型をマーカーとして自殺との多型分布を調べたところ、その分布に有意差が認められた。さらに、自殺者死後脳の前頭前野 (Brodmann area 9) および扁桃体における RGS2 免疫活性は、対照に比べ有意に増加していた。RGS2 の遺伝子改変動物では、攻撃性や不安傾向が観察されるとの報

告もあり、今回の結果は、RGS2 遺伝子が自殺の感受性遺伝子の一つとして、攻撃性や不安を介して自殺の生物学的基盤に関与する可能性があることを示唆している。

(2) ヒトの情動制御に重要なはたらきをもつ視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系に着目し、HPA 系に関わる遺伝子と自殺との相関を調べた。その中で、アドレナリン受容体 2A (ADRA2A) 遺伝子のプロモーター領域に存在する C-1291G 多型が、女性自殺者において有意な相関があることを見出した。

(3) マイクロアレイ法を用いて、死後脳で発現変化が見られる遺伝子のスクリーニングを行った。その中で、グルタミン酸情報伝達に関わる Kruppel-like factor 5 が自殺の原因疾患として重要な統合失調症と関連があることを見出した。さらに、海馬における発現が変化していることを確認した。

(4) これまで世界的に調べられてきたがその結果が一致しなかった遺伝子について追試を行った。セロトニンの律速合成酵素 (tryptophan hydroxylase: TPH) で神経系での発現が確認されている *TPH2* について遺伝子内に存在する 15 の tag SNP を用いてハプロタイプ解析を行ったが有意な相関は認められなかった。対象の性別や、自殺手段を考慮してさらに解析を加えたが有意な相関は認められなかった。

自殺の背景疾患としてはアルコール依存症もまた重要である。そこで、アルコールの代謝酵素であり、アルコール依存症との関連が報告されている *ADH1B* ならびに *ALDH2* における機能的多型と自殺との関連を調べたところ、*ALDH2* の非活性型遺伝子多型の頻度が男性自殺者で有意に低いこと、さらに *ADH1B* の

活性型遺伝子多型と *ALDH2* の活性型遺伝子多型の組み合わせが男性自殺者で対照に比して 10 倍高いことを見出した。

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] (計 8 件)

①Hishimoto A, Fukutake M, Mouri K, Nagasaki Y, Asano M, Ueno Y, Nishiguchi N, Shirakawa O: Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and risk for suicide; A preliminary observation in the Japanese male population. *Genes Brain Behav.* in press 査読有

②Mouri K, Hishimoto A, Fukutake M, Shiroywa K, Asano M, Nagasaki Y, Ueno Y, Shirakawa O, Nishiguchi N, Maeda K: TPH2 is not a susceptibility gene for suicide in Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33: 1546-1550. 査読有

③西口直希、人見佳枝、花田一志、辻井農丞、白川治: 自殺の生物学的側面—こどもの自殺における役割; 児童青年精神医学とその近接領域、2009、50、54-58 査読有

④西口直希: 特集「衝動性の脳科学」自殺と衝動性; 分子精神医学、2009、9、335-339 査読有

⑤西口直希、白川治: 特集「現代の自殺をめぐる話題」自殺への生物学的アプローチとその成果; 精神医学、2009、51、1069-1074 査読有

⑥Cui H, Nishiguchi N, Ivleva E, Yanagi M, Fukutake M, Nushida H, Ueno Y, Kitamura N, Maeda K, Shirakawa O: Association of RGS2 gene polymorphisms with suicide and

increased RGS2 immunoreactivity in the postmortem brain of suicide victims. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 1537-1544. 査読有

⑦Yanagi M, Hashimoto T, Kitamura N, Fukutake M, Komure O, Nishiguchi N, Kawamata T, Maeda K, Shirakawa O: Expression of Kruppel-like factor 5 gene in human brain and association of the gene with the susceptibility to schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 100: 291-301. 査読有

⑧Fukutake M, Hishimoto H, Nishiguchi N, Nushida H, Ueno Y, Shirakawa O, Maeda K: Association of α_{2A} -adrenergic receptor gene polymorphism with susceptibility to suicide in Japanese females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 1428-1433. 査読有

[学会発表] (計 5 件)

①K. Maeda, O. Shirakawa, N. Nishiguchi: Neurobiology of suicide; The Kobe Conference of the International Neuropsychiatric Association September 12-13, 2009 Kobe International Convention Center, Kobe, Japan

②毛利健太郎、白岩恭一、福武将映、西口直希、白川治、上野易弘、菱本明豊、前田潔: RGS2 遺伝子多型とパニック障害との相関研究; 第 31 回日本生物学的精神医学会、2009 年 4 月 23-25 日、京都

③毛利健太郎、崔虎星、福武将映、西口直希、主田英之、上野易弘、白川治、前田潔: 自殺と NOS-3 遺伝子多型との相関研究; 第 2 回アジア・太平洋生物学的精神医学会・第 30 回日本生物学的精神医学会、2008 年 9 月 11-13 日、富山

④白岩恭一、崔虎星、毛利健太郎、福武将映

、西口直希、白川治、主田英之、上野易弘、長崎靖、前田潔：自殺とNOS1 遺伝子多型との
相関研究；第2回アジア・太平洋生物学的精神医学会・第30回日本生物学的精神医学会、
2008年9月11-13日、富山

⑤崔虎星、西口直希、柳雅也、福武将映、毛利健太郎、主田英之、上野易弘、白川治、前田潔：自殺者におけるP11 遺伝子多型；第29
回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、2007年7月11日
-13日、札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西口 直希 (NISHIGUCHI NAOKI)

神戸大学・大学院医学研究科・医学研究員

研究者番号：10362774

(2) 研究分担者

白川 治 (SHIRAKAWA OSAMU)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：40243307

(2007年度)

上野 易弘 (UENO YASUHIRO)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30184956

前田 潔 (MAEDA KIYOSHI)

神戸大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80116251

福武 将映 (FUKUTAKE MASA AKI)

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：80457085

(2008-2009年度)