

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25640041

研究課題名(和文) 認知機能の個人差に関わるセロトニントランスポーター遺伝子の多型とDNAメチル化

研究課題名(英文) Serotonin transporter gene-linked promotor-polymorphism and DNA methylation involved in personalized impulsivity

研究代表者

野村 靖幸 (Nomura, Yasuyuki)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：00034041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：セロトニントランスポーター遺伝子(5-HTTLPR)と運動反応衝動性との関連を検討した。健康成人60名から採取した末梢血ゲノムDNAのSNP解析を行い、行動実験(正反応には金銭の報酬を与え、誤反応には罰として報酬を差し引く)との関連を解析した結果、誤反応に対して罰が伴う条件において、5-HTTLPRのSS型の個人の運動反応衝動性が、SL型の個人と比して低いことが見出された。また、口腔粘膜検体のDNAメチル化解析の結果、末梢血DNAメチル化率は30%程度に対し、口腔粘膜では10%であった。後者の少ない例数をを増や必要があるが、環境ストレスへの組織感受性の差を示唆する興味深いデータといえる。

研究成果の概要(英文)：We examined effects of serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes on motor regulatory process, as observed during a Go/Nogo punishment feedback task. 5-HTT gene-linked promoter polymorphisms were analyzed by using lymphocytes from 60 healthy Japanese volunteers. Impulsivity was defined as the number of commission errors (responding when one should not) made during a Go/Nogo task. We found that the s/s group made fewer impulsive responses, under aversive conditions for committing such errors, compared to those in the s/l group, without affecting motor inhibition, suggesting that 5-HTTLPRs do not directly affect the behavioral regulatory process itself, but may instead exert an effect on the evaluation of potential risk. The results also indicate that under such aversive conditions, decreased expression of 5-HTT may promote motor inhibitory control. Then we found 10% DNA methylation ratio in downstream of CPG island of 5-HTTLPR in buccal cells which is less than 30% in blood samples.

研究分野：神経薬理学

キーワード：衝動性 セロトニントランスポータ遺伝子多型 DNA メチル化

1. 研究開始当初の背景

ヒト精神機能と病態に関わる分子・ゲノム研究進展は最近注目されている。私たちが認知症の発症機構に関し鋭意取り組み報告してきた(論文 1, 2)。精神機能に関わる脳内分子の発現や活性には遺伝要因と環境要因の両者の関与、すなわち genetics (DNA の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP), コピー数多型 (copy number variation: CNV)) と epigenetics (DNA メチル化等) が関わる。こうしたヒトゲノムの 0.1% に認められる SNP、また 3000 種以上存在する CNV、環境による DNA のメチル化等が遺伝子発現に影響することも知られている。こうしたゲノム (SNP, CNV) 多型やエピゲノムによる遺伝子発現の変化は、多彩な精神機能の個人差の基盤となる。

5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region) と精神・認知機能等の関連が、従来、指摘されていることに加え、近年、双極性障害への 5-HTTLPR とヒト死後脳メチル化量の影響が示唆されている。私たちは、認知機能とくに衝動性に関しその個人差を脳内セロトニン神経伝達に関わる 5-HT_{2A} 受容体遺伝子の多型が関わること、および他者理解へのカテコール-o-メチル転位酵素 (COMT) 遺伝子の多型の関与等について報告した。一方、最近 (2012 年 8 月) 急性ストレスはオキシトシン受容体 (OXTR1) の DNA メチル化を亢進することが報告されたが、ストレスによる 5-HTTLPR メチル化及び認知機能への影響は不明である。以上の背景と問題意識に基づき、本研究は次の点を明らかにする。

2. 研究の目的

精神機能に関する分子基盤、とくにゲノム・エピゲノム科学的基盤の解明は重要課題である。私たちは、ヒト認知機能にセロトニントランスポーター (5-HTT) 遺伝子におけるプロモーター領域 (5-HTTLPR) の多型が関与することを示してきた。本研究は、上記の成果をベースに、ヒト健常成人の認知機能の個人差のゲノム・エピゲノム機構解明に向けて、1) 5-HTTLPR の多型と DNA メチル化が認知機能にどう影響するか、2) 急性ストレス負荷に伴う 5-HTTLPR のメチル化及び認知機能の変化への関与を示し、さらに当メチル化が認知機能変化の予測因子になりうるかについて、認知行動科学及びゲノム科学的に検討・解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、急性ストレス負荷にともなう 1) 5-HTT メチル化量、認知機能の変容、および 2) 認知機能の変容へのメチル化量 (基礎値) の影響の解明を目的として、以下の検討を実施する。

平成 25 年度: 実験参加者 300 名を対象に 5-HTT メチル化量 (基礎値) を解析、同定する。加えて 5-HTTLPR の多型解析を行い、次年度に向けて 4 群 (5-HTTLPR (SS 型・SL 型) × メチル化量 (中央値折半 2 群*)) からなるサンプル・プールを作成する。併せて、個人内/環境変数 (気質・衝動性/経済状況等) を質問紙調査し、ゲノム/エピゲノム解析の結果との関連を明らかにする。

平成 26 年度: 急性ストレス負荷を上記 4 群に対して実施、負荷前後における 5-HTT メチル化量、および認知課題 (Go/Nogo) の行動成績の変量を同定する。さらに、メチル化量 (基礎値) がストレス反応、および認知機能に及ぼす影響についてその因果関係を特定する。

4. 研究成果

実験参加者のべ 200 名を対象に 5-HTT メチル化量 (基礎値) を解析、同定する。加えて 5-HTTLPR の多型解析を行い、サンプルプールを作成した。続いて、本研究課題において注目する 5-HTTLPR と、運動反応衝動性 (response inhibition impulsivity) との関連を検討した。はじめに、健常成人 60 名から採取した末梢血より抽出したゲノム DNA において SNP 解析を行い、Go/Nogo 課題 (正反応には金銭の報酬を与え、誤反応には罰として報酬を差し引く) との関連を解析した結果、誤反応に対して罰が伴う条件において、5-HTTLPR の SS 型の個人の運動反応衝動性が、SL 型を有する個人と比して低いことが見出された (Nomura et al., 2015)。

さらに、口腔粘膜から採取した検体における DNA メチル化解析を行った結果 (Sugawara らの方法 (2011) に基づく)、通常は、末梢血においてはメチル化率は 30% 程度のところが、口腔粘膜においては 10% であることを見出した。後者はサンプル数が 10 未満であるため、さらなる N 数のもとでの慎重な検討を要するが、環境から入力されるストレスに対する各組織における感受性への相違を示唆する興味深いデータといえる。

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] (計 4 件)

1. Himichi, T., Nomura, M. (in press) Modulation of empathy in the left ventrolateral prefrontal cortex facilitates altruistic behavior: An fNIRS study. *Journal of Integrative Neuroscience*. 1-16、(査読有)。
2. Nomura, M., Kaneko, M., Okuma, Y.,

Nomura, J., Kusumi, I., Koyama, T., Nomura, Y. (2015) Involvement of serotonin transporter gene polymorphisms (5-HTT) in impulsive behavior in the Japanese population. PLoS One, 10, e0119743. (査読有).

3. Himichi, T., Fujita, H., Nomura, M. (2015) Negative emotions impacts lateral prefrontal cortex activation during Theory of Mind: An fNIRS study. SocialNeuroscience, DOI:10.1080/17470919.2015.1017112. (査読有).
4. Nakano, T., Kuriyama, C., Himichi T., Nomura, M. (2015) Association of a nicotinic receptor gene polymorphism with spontaneous eyeblink rates. Scientific Reports. 8, 1-3. (査読有).

〔学会発表〕(計3件)

1. Nomura, M., Kadono, Y., Kajimura, S. (2015). Does the right inferior parietal lobule correlate with task-unrelated thoughts? : A transcranial direct current stimulation study. 12th International Conference on Alzheimer ' s and Parkinson ' s Diseases, Nice, France, March 18-22.
2. Fujita, H., Himichi, T., & Nomura, M. (2015). Relationship Between Racial Essentialism Disposition, Empathy and Genetics. 16th Annual Meeting of Society for Personality and Social Psychology, Long Beach, California, February 26-28.
3. Himichi, T., Kaneko, M., Nomura, J., Okuma, Y., Nomura, Y., & Nomura, M. (2014). Effect of 5HT2A receptor gene polymorphism on lateral prefrontal cortex activation during empathy. The 17th World Congress of Psychophysiology (IOP2014), Hiroshima, Japan, September 23-27. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.08.961

〔図書〕(計2件)

1. 野村理朗 (2015) 遺伝学的方法：発達科学との架橋に向けて 榊原洋一・米田英嗣(編)「発達科学ハンドブック 第8巻『脳の発達科学』」新曜社、印刷中。
2. Nomura, M. (2015) Genes, brain and culture through a 5-HTT lens. In Chiao, J, Shu-Chen, Rebecca, Bob (eds.), Handbook of Cultural Neuroscience:

Cultural Neuroscience and Health. New York: Oxford University Press, 印刷中.

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

野村 靖幸 (Nomura Yasuyuki)
久留米大学 医学部 教授
研究者番号： 00034041

(2)研究分担者

野村 理朗 (Nomura Michio)
京都大学 大学院教育学研究科 准教授
研究者番号： 60399011

(3)連携研究者

岩本 和也 (Iwamoto Kazuya)
東京大学 医学部附属病院 准教授
研究者番号： 40342753

文東 美紀 (Buntou Miki)
東京大学 医学部附属病院 助教
研究者番号： 00597221

