

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

# 博士論文概要

## 論文題目

精神疾患および記憶機能における体格指数  
関連一塩基多形の影響

Association of BMI-related SNPs with  
psychiatric disease and memory  
performance

申請者

馬場	碧
Midori	BABA

電気・情報生命専攻 薬理学研究

2016年12月

精神疾患は脳の機能障害に伴い、精神及び行動の障害を呈する症状および疾患の総称である。精神科受診数の多い精神疾患にうつ病、統合失調症および双極性障害が挙げられ、共通症状の一つに記憶機能の低下が認められる。精神疾患は発症機序が明らかになっておらず、機序の解明および治療法の確立が望まれる。精神疾患発症の原因は遺伝要因と環境要因の双方が示唆され、遺伝要因解明のため全ゲノム相関解析（Genome-wide association study; GWAS）等により、疾患発症リスクを増加させる原因遺伝子および原因一塩基多型（Single nucleotide polymorphism; SNP）が複数同定されている。しかし要因解明にはいまだ至っておらず、近年の精神疾患ゲノム研究では、発症への影響が示唆される環境要因を踏まえた遺伝子解析が求められる。精神疾患の環境要因の一つに、栄養および食生活による影響が挙げられる。各栄養素が精神疾患へ及ぼす影響が検討され、精神疾患患者は n-3 系多価不飽和脂肪酸、ビタミン B 群等の低下が報告されている。食生活では統合失調症で飽和脂肪酸の摂取量が有意に多いという報告や、先に挙げた栄養素を豊富に含む地中海式食事により精神疾患罹患率が低下するという報告があり、食事と精神疾患には強い関与が示唆される。

食生活による健康状態を反映する指標の一つは体格である。BMI（body mass index; 体格指数）値は体格の指標であり、WHO（世界保健機構）の基準では BMI 30 以上の状態を肥満症と定義している。肥満は複数の疾病に対する危険因子であるが、記憶機能の低下を引き起こすという報告もある。肥満の原因は遺伝要因と環境要因の双方が示唆される。肥満の遺伝要因について近年解析が進み、2012年に発表された岡田らおよび Wen らの報告では、日本人および東アジア地域での肥満における GWAS 解析の結果、それぞれ複数の SNPs が肥満に影響する事が明らかとなった。精神疾患と肥満症について複数の論文で相関が報告されており、双方が発症のリスク要因となる事が臨床報告で示唆されている。しかしそのメカニズムは明らかにはなっていない。近年、精神疾患と肥満症に共通する遺伝要因の存在が示唆されており、欧米を対象とした研究では肥満に強く影響を及ぼす FTO（fat mass and obesity associated）遺伝子が、精神疾患にも影響する事が報告された。一方で、日本人を対象とした報告は例が少ない。

本研究では、未だ研究報告のない日本人における精神疾患と肥満の遺伝的メカニズム解明を目的として、日本ないし東アジア地域で BMI 増加および肥満症のリスク因子として報告される SNPs による精神疾患ないし記憶機能への影響を検討した。本研究の仮説は、肥満リスクを増加させるアリルが、精神疾患の発症、および/あるいは精神疾患及び肥満の双方で認められる臨床所見の一つである記憶機能の低下を招くという旨である。本博士論文は、

第 1 章 序論，第 2 章 実験方法，第 3 章 結果および第 4 章 考察の全 4 章からなる。第 1 章では本研究の背景および導入として，精神疾患，記憶機能および肥満に関する情報の整理，および精神疾患と肥満の共通メカニズムについてこれまでの知見を概説した。第 2 章では本試験の実験方法を記載した。本試験の試験対象は 1624 名の精神疾患患者（内訳：うつ病患者名，統合失調症患者名，双極性障害患者名），および 1189 名の健常者である。試験には被験者から採取した血液サンプルならびに臨床情報を用いた。本研究の全ての実験は国立精神・神経医療研究センターで実施し，全てのサンプルおよびデータは同センターへ帰属する。本試験手順は国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会による承認を受けた（承認番号 A2013-132, A2015-138）。全ての被験者には研究概要を説明し，書面でインフォームドコンセントを得た。第 3 章では結果について記載し，3-1 節では，BMI 増加による肥満症への影響が報告される 23 の SNPs（BMI 関連 SNPs）が精神疾患に及ぼす影響の検討結果を記載した。被験者の血液サンプルから DNA を抽出し，各 SNPs に対応する Taqman プローブを用いて PCR 法による SNPs 解析を実施した。被験者の各 SNPs における遺伝子型およびアレル型を同定し，各頻度について健常者と精神疾患患者の差をカイ二乗検定で比較した。23 の BMI 関連 SNPs について解析を行った結果，3 つの SNPs (rs11142387, rs12597579 および rs6548238) について遺伝子型あるいはアレル頻度が，精神疾患患者と健常者を比較して有意に異なった。3-2 節では記憶機能に着目した検討結果を記載した。健常者サンプルにおけるウェクスラー記憶検査改訂版（Wechsler Memory Scale-Revised; WMS-R) のスコアについて，3-1 節で解析した BMI 関連 SNPs の遺伝子型が及ぼす影響について重回帰分析で検討した。健常者サンプルの WMS-R スコアでは 6 SNPs (rs11142387, rs12597579, rs2815752, rs2074356, rs4776970 および rs2287019) の遺伝子型が，記憶機能に有意な影響を及ぼした。3-3 節では，本研究で使用した健常者サンプルが先行文献と同様に，BMI 関連 SNPs により BMI に影響を受けるか確認した試験結果を記載した。3-1 節で解析した BMI 関連 SNPs の遺伝子型が BMI 値へ及ぼす影響について重回帰分析で検討した結果，2 SNPs (rs2206734 および rs11142387) について論文の再現が認められ，BMI への有意な影響が見られた。

第 4 章では，第 3 章で得られた結果を総括し，試験結果の考察を論じた。4-1 から 4-3 節では，3-1 節および 3-2 節で，精神疾患ないし記憶機能への影響が認められた SNPs の結果をまとめ，仮説との一致およびその機能について論じた。3-1 節および 3-2 節で有意な差が認められた SNPs の内，4 SNPs (rs6548238, rs2815752, rs2074356 および rs2287019) で本研究の仮説である「肥満リスクを増加させるアレルが，精神疾患の発症，および/あるいは

記憶機能の低下に影響する」という主旨に沿った結果が得られた。これらの知見により肥満と精神疾患、あるいは記憶機能について新たな遺伝的共通性を見出す事が出来た。欧米で肥満及び精神疾患に共通する遺伝的リスクとして報告されている FTO 遺伝子上の SNPs は、本試験では有意な影響は認められず、本試験で精神疾患ないし記憶機能に影響する可能性が見いだされた SNPs は、全て欧米人ではその影響が報告されていない。以上より、本研究結果は日本人において、精神疾患および記憶機能と肥満症に共通する遺伝的リスクの存在を初めて報告した結果であり、更にそれは欧米人とは異なる、日本人独自の遺伝子が関与する可能性を明らかにした。これらの知見は今後、肥満と精神疾患および記憶機能については地域別、人種別の解析が必須であるという事を強く示唆する結果である。本研究で見つかった 4 SNPs のメカニズム解明を始めとし、日本人独自の肥満と精神疾患、および記憶機能の関係について研究を行う事で、精神疾患への新たな治療アプローチ解明に寄与できる。一方で残り 3 SNPs (rs11142387, rs12597579 および rs4776970) は、肥満リスクアリルと精神疾患リスクアリル、あるいは認知機能低下リスクアリルが異なる結果であった。これらの SNPs が精神疾患ないし記憶機能へ影響するという報告は無く、これが初めての報告となる。これらは、肥満へ影響するメカニズムと精神疾患および認知機能低下へ影響するメカニズムが異なる可能性が考察され、今後詳細な機能解析を行う事で明らかとなる可能性がある。4-4 節では本研究の限界について論じ、先行文献と比較しサンプルが少数例である旨、および多重性の検討について記載した。4-5 節では試験結果の総括を記載し、更に 3-3 節で行った SNPs が及ぼす BMI への影響に関する検討についても論じた。3-3 節では一部の SNPs でしか先行研究の再現が認められなかった。これは先行研究と異なり、本研究で用いたサンプルは肥満症患者 (BMI  $\geq$  30) が少数例であった事が原因と推定される。3-3 節で有意差が認められた 2 SNPs (rs2206734 および rs11142387) は日本人の健常者において、BMI30 未満の肥満傾向状態に寄与している可能性が示唆される。従来の研究では特に日本人において、健常者の肥満傾向に関する遺伝子解析は殆どされていない。本研究はこれらの SNPs が肥満傾向に影響する可能性を示した初めての報告となる。

総括として、本研究は日本人における遺伝子多型研究において、BMI への影響が示唆される SNPs が、精神疾患並びに記憶機能にも影響を及ぼす事を報告した初めての事例である旨を記載した。今後、本研究で有意な影響が認められた SNPs および近傍タンパク質の機能解明を通じて、日本人の肥満と精神疾患、あるいは記憶機能の遺伝的メカニズムの解明が進む可能性がある。

# 研究業績書

(2017 年 2 月 現在)

種 類 別	題名, 発表・発行掲載誌名, 発表・発行年月, 連名者 (申請者含む)
a. 論文	<p>○1, <b>Ninomiya-Baba M</b>, Matsuo J, Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Ota M, Hattori K, Noda T, Ishida I, Shibata S, Kunugi H. Association of BMI-related SNPs with psychiatric disease and memory performance in a Japanese population. <i>Acta Neuropsychiatrica</i>. 2016.</p> <p>2, <b>Ninomiya M</b>, Numakawa T, Adachi N, Furuta M, Chiba S, Richards M, Shibata S, Kunugi H. Cortical neurons from intrauterine growth retardation rats exhibit lower response to neurotrophin BDNF. <i>Neurosci Lett</i>. 2010;476(2):104-9.</p>
e. その他 (論文)	<p>1, Numakawa T, Matsumoto T, Ooshima Y, Chiba S, Furuta M, Izumi A, <b>Ninomiya-Baba M</b>, Odaka H, Hashido K, Adachi N, Kunugi H. Impairments in brain-derived neurotrophic factor-induced glutamate release in cultured cortical neurons derived from rats with intrauterine growth retardation: possible involvement of suppression of TrkB/phospholipase C-<math>\gamma</math> activation. <i>Neurochem Res</i>. 2014;39(4):785-92.</p> <p>2, Furuta M, Numakawa T, Chiba S, <b>Ninomiya M</b>, Kajiyama Y, Adachi N, Akema T, Kunugi H. Estrogen, predominantly via estrogen receptor <math>\alpha</math>, attenuates postpartum-induced anxiety- and depression-like behaviors in female rats. <i>Endocrinology</i>. 2013;154(10):3807-16.</p> <p>3, Richards M, Chiba S, <b>Ninomiya M</b>, Wakabayashi C, Kunugi H. Inhibition of olanzapine-induced weight gain by the retinoid analog AM-80. <i>Pharmacopsychiatry</i>. 2013;46(7):267-73.</p> <p>4, Chiba S, Numakawa T, <b>Ninomiya M</b>, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>. 2012;39(1):112-9.</p> <p>5, Wakabayashi C, Numakawa T, <b>Ninomiya M</b>, Chiba S, Kunugi H. Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine. <i>Psychopharmacology (Berl)</i>. 2012;219(4):1099-109.</p> <p>6, Chiba S, Numakawa T, <b>Ninomiya M</b>, Yoon HS, Kunugi H. Cabergoline, a dopamine receptor agonist, has an antidepressant-like property and enhances brain-derived neurotrophic factor signaling. <i>Psychopharmacology (Berl)</i>. 2010;211(3):291-301.</p> <p>7, Kajiyama Y, Iijima Y, Chiba S, Furuta M, <b>Ninomiya M</b>, Izumi A, Shibata S, Kunugi H. Prednisolone causes anxiety- and depression-like behaviors and altered expression of apoptotic genes in mice hippocampus. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>. 2010;34(1):159-65.</p> <p>8, Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, <b>Ninomiya M</b>, Kunugi H, Hashido K. Glucocorticoid attenuates brain-derived neurotrophic factor-dependent upregulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-132 expression. <i>Neuroscience</i>. 2010;165(4):1301-11.</p>

## 研究業績書

種 類 別	題名, 発表・発行掲載誌名, 発表・発行年月, 連名者 (申請者含む)
e. その他 (講演)	<p>1 <b>Ninomiya M</b>, Numakawa T, Adachi N, Furuta M, Chiba S, Richards MC, Shibata S, Kunugi H. Cultured neurons from intrauterine growth retardation rats display lower response to brain-derived neurotrophic factors <i>Neuroscience Research</i>(2010), Vol. 68, Suppl 1, pp. e258 [Neuro2010 (第 33 回日本神経科学大会), 2010.07]</p> <p>2, 二宮碧. 社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物とシグマ受容体アゴニストの影響 [JSBN, 2009.11]</p> <p>3, Chiba S, <b>Ninomiya M</b>, Richards M, Kajiyama Y, Izumi A, Kunugi H Antidepressive Properties of Dopamine Receptor Agonist Cabergoline. [The 1st Meeting of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (第 39 回日本神経精神薬理学会 年会共催), 2009.11]</p> <p>4, Furuta M, <b>Ninomiya M</b>, Chiba S, Kajiyama Y, Shibata S, Akema T, Kunugi H: Estrogen receptor <math>\alpha</math> is involved in anxiety- and depressive-like behaviors in postpartum rats after weaning pups (P3-e28). <i>Neuroscience Research</i> (2009), Vol. 65, Suppl. 1, pp. S221. [Neuro 2009 (第 32 回日本神経科学大会), 2009.09]</p> <p>5, Furuta M, <b>Ninomiya M</b>, Chiba S, Kajiyama Y, Shibata S, Akema T, Kunugi H Anxiolytic and antidepressant effects of estrogen through estrogen receptor <math>\alpha</math>, but not <math>\beta</math>, in postpartum rats after weaning pups (P3AM-12-1). <i>The Journal of Physiological Sciences</i> (2009), Vol. 59, Suppl. 1, pp.333. [The 36th International Congress of Physiological Sciences, 2009.07]</p> <p>6, 二宮碧, 古田都, 千葉秀一, 梶山優, 泉愛子, 柴田重信, 功刀浩 社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物とシグマ受容体アゴニストの影響 [第 31 回日本生物学的精神医学会大会, 2009.04]</p> <p>7, <b>Ninomiya M</b>, Furuta M, Kajiyama Y, Shibata S, Kunugi H Chronic social defeat stress induces depression-like behavior and apoptosis in hippocampus. <i>Neuroscience Research</i> (2008), Vol. 61, Issue 1, Suppl. 1, pp. S206. [Neuro2008 (第 31 回日本神経科学大会), 2008.07]</p> <p>8, Kajiyama Y, Furuta M, <b>Ninomiya M</b>, Shibata S, Kunugi H Behavioral alterations in prednisolone-treated mice. <i>Neuroscience Research</i> (2008), Vol. 61, Issue 1, Suppl. 1, pp. S135. [Neuro2008 (第 31 回日本神経科学大会), 2008.07]</p> <p>9, 二宮碧, 古田都, 梶山優, 泉愛子, 柴田重信, 功刀浩 社会的敗北ストレスによるうつ病モデル動物とシグマ受容体アゴニストの影響 [第 27 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 2008.06]</p>