東北大学
TOHOKU UNIVERSITY

Press Release

2022 年 12 月 8 日

報道機関　各位

東北大学大学院医学系研究科

統合失調症の病態に男女差はあるか？

脳内トランスクリプトーム解析に基づく疾患病態の性差の解明

【発表のポイント】

- 統合失調症[注1]罹患者の脳領域（背外側前頭前野[注2]）のトランスクリプトーム[注3]解析を行ったところ、女性罹患者においてドパミン[注4]、GABA[注5]神経伝達とミトコンドリア機能[注6]に関連する遺伝子の顕著な発現変動が認められた。
- 女性の統合失調症患者および雌マウスで、ミトコンドリア代謝を制御する ACSBG1[注7]の DNA 高メチル化[注8]および発現減少を特定した。
- 統合失調症の発症に関わる要因は男女で異なる側面があり、性差に着目することで統合失調症の病態解明が進む可能性を示唆した。

【研究概要】

統合失調症の臨床症状に男女差があることが指摘されていますが、男女差が生じるメカニズムについては未だ不明な点が多く残っています。東北大学大学院医学系研究科の兪志前講師、富田博秋教授らのグループは、健常者および統合失調症患者の背外側前頭前野トランスクリプトームの大規模データを解析しました。その結果、統合失調症を罹患した女性では、男性より多くの遺伝子発現が変動していることを見出しました。これらの変動した遺伝子群が機能別のカテゴリーに属する頻度を解析したところ、γ-アミノ酪酸（GABA）抑制性ニューロンの神経伝達、および、脳内細胞のエネルギー産生等に関わるミトコンドリア機能に関する遺伝子群の発現が有意に高いことが確認されました。さらに、母体免疫負荷による統合失調症のモデル動物[注9]を用い、ヒトとマウスに共通で変動していたミトコンドリア機能に関わる ACSBG1 の有意な DNA 高メチル化、および発現レベルの減少を確認しました。本研究結果は統合失調症の女性患者における病態の生物学的基盤を説明する可能性があり、性差に着目することで統合失調症の病態解明が進む可能性を示唆しました。

本研究成果は、2022 年 11 月 22 日付で *Molecular Neurobiology* のオンライン版で公開されました。

本研究は、京都大学・長﨑正朗教授、千葉大学・橋本健二教授、熊本大学・岩本和也教授、東北大学・植野和子研究員・舟山亮准教授・中山啓子教授・木下健吾教授との共同研究です。

研究

【研究内容】

統合失調症は慢性的かつ重度な精神疾患であり、時間の経過とともに心理、社会、認知的健康状態に悪影響を及ぼします。統合失調症における性差は何十年にもわたって議論されており、発症年齢、有病率、表現型、および男性と女性の間の治療効果について異なる臨床症状を示すことが報告されています。たとえば、統合失調症の発症率は女性より男性がやや高い一方で、女性の発症年齢が遅いことが報告されています。さらに、女性は治療薬に対する反応が良く、自殺のリスクが低いことも知られています。統合失調症におけるこれらの臨床的性差がどのように起こっているかは不明ですが、中枢神経系における DNA メチル化異常による遺伝子転写の変動が一因であることが想定されています。

今回、東北大学大学院医学系研究科の兪志前（ゆ しぜん）講師、富田博秋（とみた ひろあき）教授らは、多施設の大規模死後脳研究から健常者および統合失調症患者の RNA-Seq データを用いて、背外側前頭前野の遺伝子発現レベルの差を男女それぞれで比較しました。その結果、女性の統合失調症患者は男性より多くの遺伝子が変動しており、それらは GABA 抑制性ニューロンおよびミトコンドリア機能に関与していることが明らかになりました。また、DNA メチル化が遺伝子の変動に及ぼすかどうかを母体免疫負荷による統合失調症モデルマウスで検証しました。その結果、雌マウスでは雄マウスよりも強い統合失調症様行動を示し、前頭前野における顕著な DNA メチル化および多くの遺伝子発現変動を確認しました。また、統合失調症を罹患した女性と雌マウスで変動した遺伝子の結果を比較したところ、ミトコンドリア代謝を制御する ACSBG1 遺伝子の変動を特定しました。さらに、統合失調症を罹患する女性の死後脳検体を用いて ACSBG1 の DNA 高メチル化領域を確認しました。この結果から、ヒト ACSBG 遺伝子に存在する 6 種類のバリアント[注 10] の中で、NM_001199377 バリアントにおける遺伝子発現減少を転写領域で確認し、このバリアントにおけるタンパク質構造の欠損および低い溶解性（安定性）が知られていることから、ミトコンドリア機能に関与することを示唆されました。

結論：現在、統合失調症における臨床的性差が報告されていますが、そのメカニズムは十分に解明されていません。本研究は脳の特定領域のトランスクリプトーム解析により、性特異的な遺伝子の発現変動を特定し、分子生物学的視点から臨床症状を説明できる証拠を示しました。さらに、女性で特異的に変化した遺伝子は、抑制性ニューロンに関与し、本研究結果は統合失調症の性差におけるリスク因子、および発症メカニズムの解明、その知見に基づいた発症の予測・診断の開発に寄与することが期待されています。

支援：本研究は、文部科学省研究費補助金（No. 24116007, KAKENHI 21390329, and 16K07210）、日本医療研究開発機構（AMED）(20dm0107099h0005,

JP19dm0107099, JP18ek0109183, and JP22zf0127001) の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注 1. 統合失調症：約 100 人に 1 人がかかる精神疾患であり、思春期から 40 歳くらいまでに発病しやすい病気です。一般的に男性が女性より発症年齢が低く、その原因はまだ解明されていませんが、大きなストレスによる脳内での神経伝達の変動や遺伝要因などが考えられます。

注 2. 背外側前頭前野：主に記憶、意思決定および感情コントロールなどの高次脳機能を担う脳の領域であると知られています。

注 3. トランスクリプトーム：細胞中に存在する全ての mRNA の総体を指します。

注 4. ドパミン： 脳内ホルモンの一つであり、情動、依存症、ストレスなどの神経機能に重要な役割を果たしています。

注 5. GABA：脳のネットワークの興奮性シグナル伝達を抑制性に調節する GABA（γ-アミノ酪酸）は、学習や記憶など正常機能を維持しています。

注 6. ミトコンドリア：エネルギーを産生するなど重要な役割を果たしています。

注 7. ACSBG1：Acyl-CoA Synthetase Bubblegum Family Member 1 (ACSBG1) は脳の長鎖脂肪酸代謝および神経細胞の髄鞘の形成において中心的な役割を果たしている分子と考えられています。

注 8. DNA メチル化： メチル基（-CH3）が DNA を構成する塩基の中で、シトシン（C）に付くことを言います。高いメチル化を受けて遺伝子発現が抑制されます。

注 9. 母体免疫負荷統合失調症モデル動物：母マウスの妊娠中にウイルスを模倣した合成二本鎖 RNA を感染させ、その母マウスから生まれた仔マウスが成獣後に人間の統合失調症様行動を示す実験動物の一種です。

注 10. バリアント: 同じ遺伝子の DNA 配列の並びは人々によって異なり、「変異」とも呼ばれ、ヒトの特徴や体質の多様性を生み出しています。

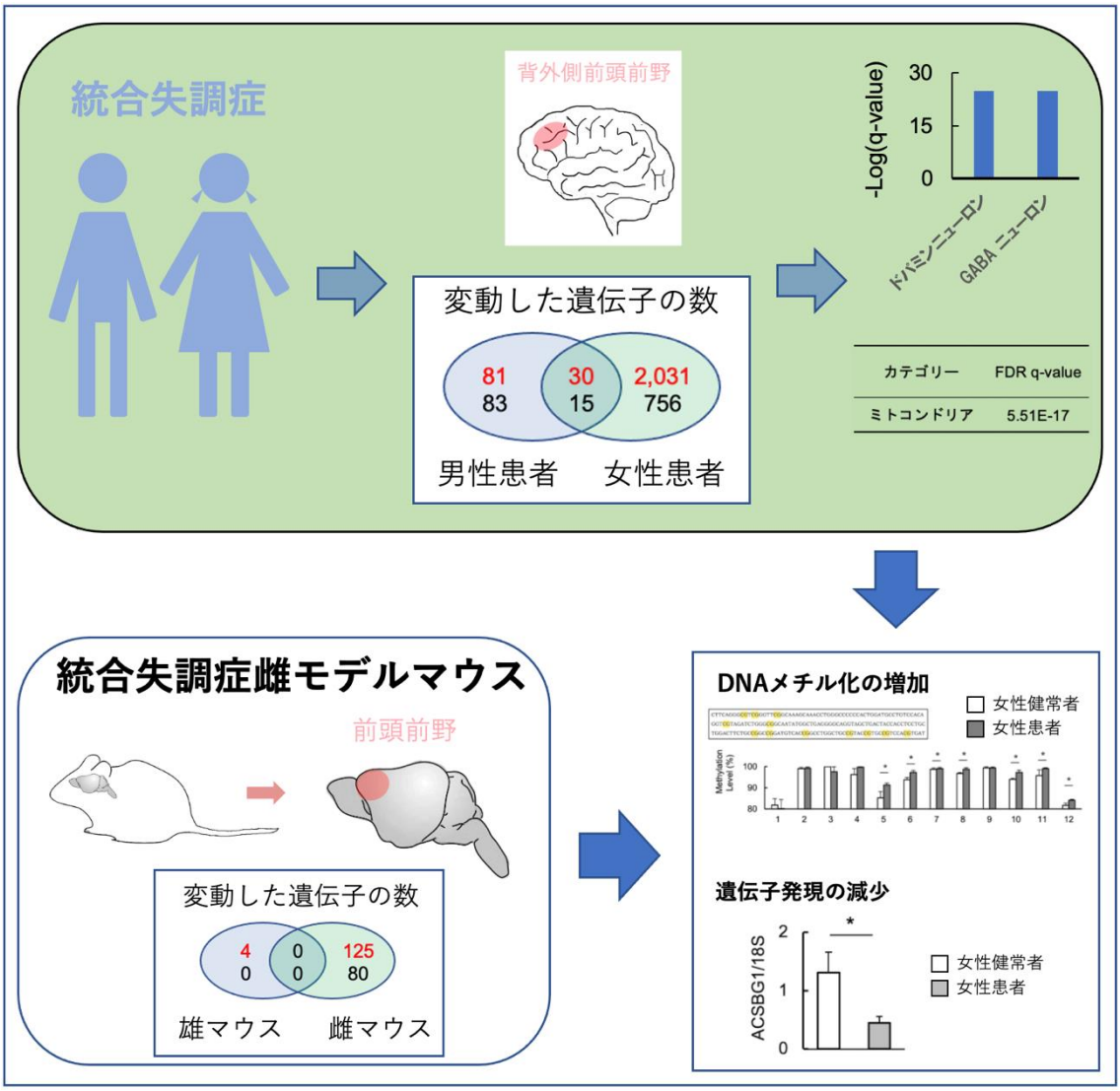

図 1. 統合失調症の脳前頭前野における性差の遺伝子発現解析

統合失調症を罹患する女性の背外側前頭前野において、男性より数多くの遺伝子の発現が変動した（上中）。これらの変動した遺伝子は GABA 抑制性ニューロンのミトコンドリア機能に関与しています（右上）。さらに、統合失調症モデルの雌マウスにおいても多くの遺伝子が変動し（左下）、ヒトと共通してミトコンドリア代謝を制御する ACSBG1 の DNA メチル化の増加および遺伝子発現減少が確認されました（右下）。

【論文題目】

Title：Sex-specific Differences in the Transcriptome of the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia

Authors：Zhiqian Yu, Kazuko Ueno, Ryo Funayama, Mai Sakai, Naoki Nariai, Kaname Kojima, Yoshie Kikuchi, Xue Li, Chiaki Ono, Junpei Kanatani, Jiro Ono, Kazuya Iwamoto, Kenji Hashimoto, Kengo Kinoshita, Keiko Nakayama, Masao Nagasaki, Hiroaki Tomita.

タイトル： 統合失調症の背外側前頭前野におけるトランスクリプトームの性差

著者名：兪志前，植野和子，舟山亮，坂井舞，成相直樹，小島要，菊地淑恵，李雪，小野千晶，金谷純平，小野次郎，岩本和也，橋本健二，木下健吾，中山啓子，長﨑正朗，富田 博秋.

掲載誌名：*Molecular Neurobiology*
DOI: 10.1007/s12035-022-03109-6

【研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野 講師 兪 志前
東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野 教授 富田 博秋
研究室 https://www.psy.med.tohoku.ac.jp/
研究者：https://researchmap.jp/yuzhiqian

【問い合わせ先】
（研究に関すること）
東北大学大学院医学系研究科
講師 兪 志前（ゆ しぜん）
電話番号：022-717-7261
E メール：yu_zhiqian@med.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）
東北大学大学院医学系研究科広報室
電話番号：022-717-8032
E メール：press@pr.med.tohoku.ac.jp