

22q11.2 欠失症候群を研究することの位置づけ

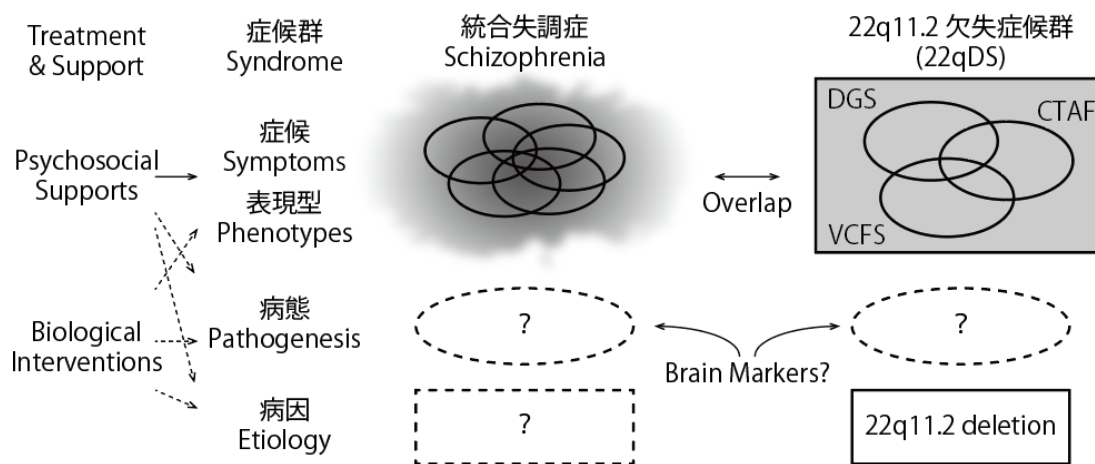
2020年1月27日 東京大学 田宗 秀隆

1. 統合失調症のオッズ比は 67.7 と報告されているが…

22q11.2 欠失症候群 (22qDS) を持つ人は、思春期・青年期に幻覚や妄想などの統合失調様症状を経験することがあり、アメリカ精神医学会による DSM の診断基準 (分類基準) に則って「統合失調症のモデル」として位置付けられてきました。たしかに、疫学的には 22qDS は統合失調症の最大のリスク因子の一つで、オッズ比は 67.7 (95%信頼区間: 9.3–492.8)¹⁰と報告されています。

しかしながら、その臨床像はいわゆる典型的な統合失調症とは異なる印象があり、一概に統合失調症のモデルとみなすのは早計ではないかと考えています。それでは、22qDS の精神症状に関する生物学的研究を行うことは、精神疾患の病因や病態の解明においてどのような意義をもち、統合失調症の研究とどのような関係性で位置付けられるのでしょうか (図 2)。

図 2: 統合失調症や 22q11.2 欠失症候群 (22qDS) を研究すること



統合失調症は症候の組み合わせで診断基準 (操作的診断基準という) に則って定められた“症候群 syndrome”であり、いわゆる“疾患 disease”とは限らない。それぞれの“症候 symptoms”, “表現型 phenotypes”をどのように捉え、その基盤として存在が推定される“病態 pathogenesis”, “病因 etiology”を研究するのか。どの“階層 layer”の話であるかを明確にすることで見通しがよくなるだろう。

22qDS においては、染色体レベルでは病因が解明されている。しかし、染色体レベルでの病因解明と治療・支援の開発が同時に起こるわけではないこともわかる。薬物治療などの“生物学的介入 biological interventions”や“心理社会的支援 psychosocial supports”がどの階層に影響するのかすら正確にはわかっていない (相関と因果)。22qDS を「境界 (22qDS の患者/非患者) が明確化された疾患単位」として整理することで、遺伝子、染色体、回路等の病態、表現型・症状の階層におけるそれぞれの研究の解像度があがっていき、ひいては治療法の開発にもつながる可能性がある。病態とリンクした中間表現型やトランスレータブル脳指標 (brain markers) の開発も重要な戦略になってくる。これは統合失調症等の精神疾患の研究・治療法の開発の道標にもなりえるだろう。

2. 統合失調症や 22q11.2 欠失症候群を研究すること

そもそも統合失調症は、症候 symptom によって操作的に規定された“症候群 syndrome”です。これまで、精神症状によってカテゴリカルに診断（分類）された“疾患 disease”ごとに、生物学的な“病因 etiology”や“病態 pathogenesis”が存在するはずという仮定の下に研究がすすめられてきましたが、未だ確定的な病因は見つけられておらず、根治的な治療法も存在しないのが現状です。

一方、22qDS は、22 番染色体の微細欠失を病因として定義される症候群です。解明された病因によって規定されているという意味では、病か否かの境界は明確であり、22q11.2 欠失病 (disease) であるともいえます。しかし、欠失部位が 35 個以上の遺伝子を含むほど広いため、その“表現型 phenotype”は時空間的に極めて多様です。

研究の究極的な目標には「精神機能の動作原理の解明」や「治療法の開発」があるでしょう。この「精神機能の動作原理の解明」という目標のために、例えば精神機能の恒常性が破綻した例として妄想や幻聴といった症状に着目したとします。このとき、統合失調症の診断は症状の多寡によって規定されているため、診断された集団の辺縁も不明瞭であり、病因・病態の手がかりが少ない中で研究をおこなう必要があります。必然的に研究の対象は異質性の高い heterogeneous な群になります。

22qDS においては、少なくとも 22q11.2 の欠失があるという意味での病因は解明されていますので、その欠失によって規定された群を研究の対象とするという点では、患者／非患者の境界は明瞭です。病態は未解明にせよ、精神機能の動作原理の解明・精神症状の病態解明を行う上で、ある階層での病因が解明されているというのは大きな手がかりになります。

現在、統合失調症（症候群）と診断されている人の中にも、22qDS のように、ある階層での病態・病因が解明されて、disease の単位として切り分けられる一群が今後もみられてくる可能性があります。詳細は省きますが、実際、神経梅毒（進行麻痺）や抗 NMDA 受容体関連脳炎等の歴史はそれを証明しています。このように還元論的にサブグループを切り分けることで、ペニシリンや免疫抑制療法のような治療法が奏効する可能性が提示されうるかもしれません。

しかしながら、22qDS の現状を踏まえると、染色体レベルでの病因が解明されることと治療法の開発は必ずしも同時におこることではないこともうかがえます。この状況を打開するためには、病態とリンクした中間表現型やトランスレータブル脳指標の開発も重要な戦略として位置づけられるでしょう。

そもそも、薬物治療や心理社会的支援がどのどの階層に影響を与えるのかもわかっていません。症候の生成に影響するばかりでなく、ときに環境因子・薬物が遺伝子レベルに影響を与えることもわかってきており²¹⁾、単純明快な形での理解は難しいのだらうと思われまます。

今できる介入としては個々の病名・症状・課題に対応した支援に帰着します²²⁾が、22qDS を「境界 (22qDS の患者／非患者) が明確化された疾患単位」として整理することで、遺伝子、染色体、回路等の病態、表現型・症状の階層におけるそれぞれの研究の解像度があがっていき、ひいては治療法の開発にもつながる可能性があります。これは統合失調症等の精神疾患の研究・治療法の開発の道標にもなりえると考えています。

3. 基礎研究と臨床の知見の連結

ここまで述べてきたように、22qDSは様々な階層で研究が行われています。基礎研究では、主に22q11.2領域と相同な領域を欠失したマウスモデルを用いて、遺伝子²³⁻²⁵⁾はもちろんのこと、病態をBrain marker (脳指標)として探索する試みとして、回路の研究²⁶⁾が盛んになってきました。最近では、ヒトiPS細胞を使った研究^{27,28)}も行われています。ヒト臨床に根ざした研究として、画像^{29,30)}・ゲノムワイド関連解析³¹⁾等があります。個々の遺伝子の影響の概観については、廣井らの総説^{23,32)}や脳科学辞典³³⁾、拙著⁷⁾等を参照していただければ幸いです。

なお、さらに解像度をあげた病因は、タンパク質をコードする遺伝子 (protein coding gene)とは限らず、miRNAやlong noncoding RNAが本質的であるという可能性も提案されています^{27, 34)}。一つの精神疾患(と思われている構成単位)が単一遺伝子に還元できないというのは、Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1)の欠損が様々な疾患と関連する³⁵⁾ということからも示唆されます。

近年、22qDSは疫学的に若年発症のParkinson病と関連しているという報告³¹⁾および、そのモデルマウスでの検証³⁶⁾が相次いで報告されました。これは、臨床的に薬剤性パーキンソニズムが出やすいという実感とも一致していて、染色体領域としての22q11.2欠失を手がかりにすることで、臨床での知見と基礎研究での知見が高度に融合され、価値ある成果が生み出された好例といえるでしょう。

生物学的研究を進める上で、**基礎研究者は臨床上の知見を、臨床従事者は基礎研究上の知見を互いに学び合い、さらにそこに患者・家族のニーズを反映させていくことも求められています**³⁷⁾。

【引用文献（別の PDF の文献との整合性をはかるため、数字が飛んでいます）】

- 10) Marshall CR, et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet.* 2017; 49:27-35.
- 21) Farrelly LA, et al. Histone seronylation is a permissive modification that enhances TFIID binding to H3K4me3. *Nature.* 2019; 567:535-539.
- 22) 和田明ほか. 22q11.2 欠失症候群の精神症状. 内科総合誌 *Medical Practice*, 文光堂、2019 (印刷中).
- 23) Chun S, et al. Specific disruption of thalamic inputs to the auditory cortex in schizophrenia models. *Science.* 2014; 344:1178-82.
- 24) Fernandez A, et al. Mitochondrial dysfunction leads to cortical under-connectivity and cognitive impairment. *Neuron.* 2019; 102:1127-1142.
- 25) Hiroi N. Critical reappraisal of mechanistic links of copy number variants to dimensional constructs of neuropsychiatric disorders in mouse models. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72:301-321.
- 26) Hamm JP, et al. Altered cortical ensembles in mouse models of schizophrenia. *Neuron.* 2017; 94:153-167.
- 27) Toyoshima M, et al.: Analysis of induced pluripotent stem cells carrying 22q11.2 deletion. *Transl Psychiatry*, 2016; 6: e934.
- 28) Bundo M, et al. Increased 11 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron* 2014; 81: 306-313.
- 29) van Duin EDA, et al. Lower [18F]fallypride binding to dopamine D2/3 receptors in frontal brain areas in adults with 22q11.2 deletion syndrome: a positron emission tomography study. *Psychol Med.* 2019, *in press*. [PMID:30935427]
- 30) Mancini V, et al. Positive psychotic symptoms are associated with divergent developmental trajectories of hippocampal volume during late adolescence in patients with 22q11DS. *Mol Psychiatry.* 2019, *in press*. [PMID:31164700]
- 31) Mok KY, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol.* 2016; 15:585-96.
- 32) Hiroi N, Yamauchi T. Modeling and predicting developmental trajectories of neuropsychiatric dimensions associated with copy number variations. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019; 22:488-500.
- 33) 廣井昇, 吉川武男. 22q11.2 欠失症候群および 22q11.2 重複症候群. (Last update: 2016 年 11 月)
脳科学辞典 (<https://bsd.neuroinf.jp/>)
- 34) Meng Q, et al. The DGCR5 long noncoding RNA may regulate expression of several schizophrenia-related genes. *Sci Transl Med.* online available. [PMID:30545965]
- 35) Brandon NJ, Sawa A. Linking neurodevelopmental and synaptic theories of mental illness through DISC1. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12:707-22.
- 36) Sumitomo A, et al. A mouse model of 22q11.2 deletions: Molecular and behavioral signatures of Parkinson's disease and schizophrenia. *Sci Adv.* 2018; 4:eaar6637.
- 37) Lloyd K, White J. Democratizing clinical research. *Nature.* 2011; 474:277-8.