

30Q-am04

日本人統合失調症患者に見出された変異型 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の脱感作機構の異常

○古林 創史¹, 恒枝 宏史¹, 角田 雅彦², 村田 昌彦³, 松岡 理², 和田 努¹, 倉知 正佳², 木村 郁子¹, 笹岡 利安¹ (¹富山大院薬 臨床薬理学, ²富山大医 精神神経医学, ³独立行政法人国立病院機構 北陸病院)

[目的] $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン (ACh) 受容体は、脳機能の調節に重要なニコチン受容体の一つである。近年、統合失調症患者の海馬における $\alpha 7$ 受容体機能の低下が報告されている。そこで本研究では、統合失調症患者の $\alpha 7$ 受容体遺伝子 (*CHRNA7*) の多型解析を行い、見出した変異が受容体の機能に与える影響を検討した。

[方法] 同意を得た日本人統合失調症患者 100 名および健常者 100 名の *CHRNA7* を PCR-SSCP 法を用いて解析した。本解析で見出したミスセンス変異に基づき、変異型 $\alpha 7$ 受容体の cDNA を作製し、アフリカツメガエルの卵母細胞に発現させた。この卵母細胞を ACh で刺激し、誘発される電流の振幅を二電極膜電位固定法を用いて解析した。さらに、その変異型受容体のセリンリン酸化レベルをウェスタンブロット法により解析した。

[結果および考察] 日本人統合失調症患者と健常者の *CHRNA7* を解析した結果、13 種類の遺伝子多型が認められた。これらの遺伝子多型と統合失調症との間に統計学的な関連性は認められなかった。しかし、患者 1 名にグリシンからセリンへのアミノ酸置換を引き起こす変異 (1267 G→A) を見出した。置換したセリン残基が新たにリン酸化部位となる可能性が考えられたので、プロテインキナーゼ C 活性化剤である phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA, 10 nM) の存在下で、変異型 $\alpha 7$ 受容体 ($\alpha 7$ -G423S 受容体) の機能解析を行った。その結果、PMA 処置により、高頻度の ACh 刺激 (1 mM, 0.1-s pulse, 6-s interval) および持続的なコリン刺激 (30 μ M, 6 min) による $\alpha 7$ -G423S 受容体の脱感作が亢進することを見出した。さらに、PMA 存在下で $\alpha 7$ -G423S 受容体のセリンリン酸化の増加が認められた。これらの変化は正常型 $\alpha 7$ 受容体では認められなかった。以上の結果から、ヒト $\alpha 7$ 受容体遺伝子の変異による受容体機能の低下は、中枢神経疾患の発症の一因となる可能性が示唆された。