

ショウジョウバエを使用した統合失調症リスク因子の遺伝学的解析

池尻 光輔 (筑波大学 生物学類) 指導教員: 古久保-徳永 克男 (筑波大学 生命環境系)

背景・目的

統合失調症は、以前は精神分裂症と呼ばれていた精神疾患で、人口の約 1%が発症するといわれている。その症状として大きく陽性症状と陰性症状に分けられ、陽性症状には幻覚や妄想など、陰性症状には意欲低下や思考力の低下などがある。また、過去行われた一卵性双生児の研究によって、統合失調症の発病原因には遺伝的要因と環境要因の両方が関与していると考えられており、遺伝的要因について近年、患者を対象とした GWAS 等の調査により、多数のリスク遺伝子がリストアップされている。

有力な候補遺伝子の一つとして *DISC1*(*Disrupted in schizophrenia 1*)がある。*DISC1*はスコットランドの統合失調症を多発する家系の遺伝的解析により見つかった遺伝子であり、複数のタンパク質と結合し相互作用することが示唆されている。

当研究室ではヒト *DISC1*を強制発現させたショウジョウバエを用い、行動・形態の解析を行っている。ショウジョウバエはほぼ全てのゲノム塩基配列が解読されており、ヒトの間にも多数の相同遺伝子を持つことが知られている。また過去の研究から、ショウジョウバエの脳で *DISC1*を発現させると記憶学習や行動の異常が現れるということが明らかにされてきた。ショウジョウバエの NMJ(Neuromuscular Junction)において *DISC1*を発現させると、シナプス面積が減少することが分かっている。本研究では、*DISC1*と相互作用するリスク遺伝子を特定することを目的とし、変異遺伝子と *DISC1*を同時に発現させたショウジョウバエにおいて、NMJの形態を観察・解析した。

材料・方法

1. ショウジョウバエの系統

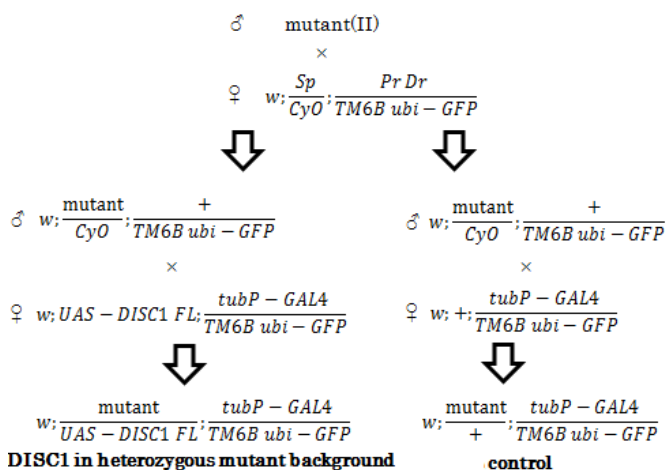


Figure 1: 候補遺伝子のヘテロ接合体において *DISC1* を発現させたショウジョウバエとそのコントロールを得るための掛け合わせ

CS10 バックグラウンドとなるように戻し交配した系統を用い、候補遺伝子のヘテロ接合体において *DISC1* を発現させたショウジョウバエを作成するための掛け合わせを行った (Fig.1)。

2. 抗体染色

採卵後 116-120 時間後の 3 齢幼虫から目的の genotype のものを選別し、PBS 中で解剖した。解剖したサンプルをパラホルムアルデヒド in PBS で固定し、以下の抗体を用い染色した。

1st antibody

Mouse anti-synaptotagmin	1:3
α-HRP FITC	1:50

2nd antibody

anti-mouse 633	1:50
----------------	------

3. 観察・解析

染色後のサンプルをスライドグラスにマウントし、共焦点レーザースキャン顕微鏡で撮影した。撮影した写真を画像解析ソフトの Image J を使用し、シナプス領域の面積を計測した。

今後の展望

本研究ではリストアップされた候補遺伝子のうち、第二染色体上のものをいくつかスクリーニングした。第二染色体上の他の候補遺伝子だけでなく、第三染色体上の候補遺伝子についてもスクリーニングを進め、*DISC1*と相互作用する遺伝子を探す予定である。また、候補遺伝子と *DISC1*の相互作用について、シナプスの面積以外に影響がないか等を解析し、*DISC1*タンパク質の機能について探っていく予定である。

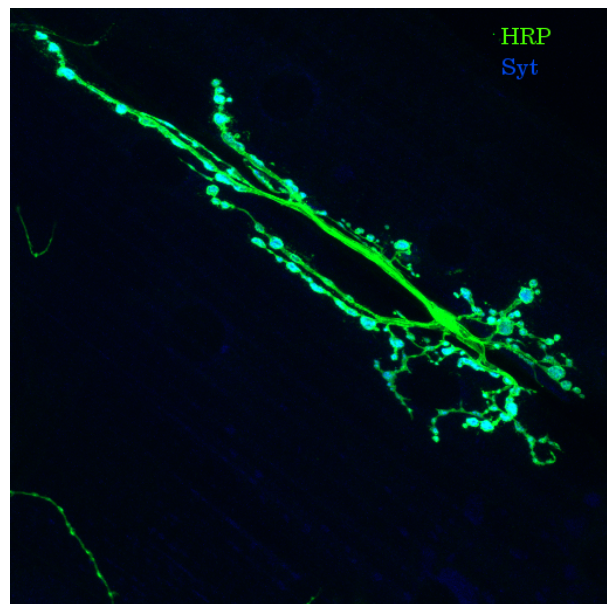


Figure 2: 共焦点レーザースキャン顕微鏡によるショウジョウバエ幼虫 NMJ の撮影画像