

Non-synonymous single-nucleotide variations of the human oxytocin receptor gene and autism spectrum disorders: a case-control study in a Japanese population and functional analysis

著者	馬 文?
著者別表示	Ma Wen-Jie
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第3922号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2013-09-26
URL	http://hdl.handle.net/2297/39450

doi: <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-22>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2353号 氏名 馬 文 婕
論文審査担当者 主査 加藤 聖 印
副査 櫻井 武 印
三邊 義雄 印

学位請求論文

題 名 Non-synonymous single-nucleotide variations of the human oxytocin receptor gene and autism spectrum disorders: a case-control study in a Japanese population and functional analysis (ヒトオキシトシン受容体遺伝子の非同義一塩基多型と自閉症スペクトラム障害：日本人集団における症例対照研究と機能解析)

掲載雑誌名 Molecular Autism 第4巻22 平成25年7月掲載

【目的】 オキシトシン (OXT) は社会的行動調節作用をもつホルモンである。近年ヒトオキシトシン受容体 (hOXTR) 遺伝子の一塩基多型 (SNP) と自閉症スペクトラム障害 (ASD) との関連性が指摘されてきたが、非翻訳領域の SNP に限られていた。そこで hOXTR 遺伝子の翻訳領域の SNP の頻度について症例対照研究を行うとともに、生じるアミノ酸置換が受容体機能に与える影響を調べた。

【方法】 金沢大学附属病院を受診した ASD 患者 132 名と非 ASD ボランティア 248 名の末梢血、爪からゲノム DNA を抽出し、hOXTR 遺伝子翻訳領域の SNP をリシーケンシングあるいはリアルタイム PCR 法によって検出した。異なる塩基をもつ相補的 DNA を組み込んだ発現プラスミドを培養細胞に導入し、受容体の放射性リガンド結合能を測定し、OXT 刺激後の受容体の細胞内分布、細胞内カルシウム濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) およびイノシトール-1, 4, 5-三リン酸 (IP_3) 産生の変化を解析した。

【結果】 (1) 翻訳領域 1126 番目の C が G または T に置換される SNP (rs35062132) が検出された。通常型受容体の 376 番目のアルギニン (R) はグリシン (G) またはシステイン (C) に変わる (以下 hOXTR-376R、hOXTR-376G、hOXTR-376C)。G アレルの頻度は非 ASD 群より ASD 群で有意に高かった。T アレルの頻度に有意差は認められなかった。(2) 3 種の受容体間で、解離定数 (K_d) と最大結合能 (B_{max}) に有意差はなかった。(3) ヒト胎児腎由来 HEK-293 細胞に発現させた hOXTR-376G は、hOXTR-376R と hOXTR-376C に比べ、OXT 刺激後に速く内在化し細胞膜に再分布した。(4) 緑色蛍光タンパク質 (EGFP) 標識した hOXTR-376G または hOXTR-376C を発現する HEK-293 細胞では、EGFP 標識 hOXTR-376R 発現細胞に比べ、OXT 刺激時の $[Ca^{2+}]_i$ の上昇度と IP_3 産生が有意に低下していた。

【結論】 非同義 SNP (rs35062132) により hOXTR を介する細胞応答に差異が生じうる。この SNP が ASD の発症ならびに社会的行動調節の個人差の一因となる可能性が示唆された。

以上、本研究は、ASD の発症及び社会性行動の多様性について、分子遺伝学的な見地から解析した労作であり、学位に値すると評価された。