

染色体 22q 基因突变与精神分裂症关系的研究进展

刘爱红

近几年来在精神分裂症(SZ)的遗传学研究方面有了新的进展。SZ 遗传度为 60%~80%。有证据表明 SZ 的主要病因涉及几个易感遗传基因的交互作用,明显的证据显示几个染色体区含有 SZ 的易感基因。独立而可重复的研究报告的阳性候选区域集中于染色体 22q、6p、8p、2、1q、13q 和 10p 等,研究发现的阳性候选基因包括 5-羟色胺(5-HT2A)受体、多巴胺受体(DRD)、神经营养蛋白(NT-3)等^[1]。22q11 缺失综合征(22qDS)有精神障碍的高度危险性,本文主要讨论在 22q11 区域及其附近的一些基因在该综合征患者发生精神异常的潜在作用。

1. 22qDS:22qDS 又称为 DiGeorge/软腭-心-面综合征(DGS/VCFS)或第三、四咽囊综合征,是一种较常见的遗传性异常,可导致心脏、面部、肢体的畸形。22qDS 包含生理和心理的特征,也可用于描述 SZ 的遗传学亚型,其各种表现包括轻度的先天性畸形、鼻音重、学习困难。Bassett,Chow^[2]推荐的临床诊断标准包括面部特征性改变、学习困难、严重鼻音、先天性心脏缺陷和其他先天异常。另外,22qDS 患者中的 1/4 可发展为 SZ,符合 SZ 的美国精神障碍诊断与统计手册第 IV 版(DSM-IV)的标准,1/6 的患者发展为严重精神抑郁症,并可表现为运动发育延迟、语言缺乏、学习障碍、智力低下、早年发病和逐渐丧失能力的病理过程,对传统的精神抑制药和电休克治疗反应差^[3]。55%的 22qDS-SZ 伴有血小板减少症,如儿童期发病可伴有帕金森病,用多态性标记分析这些微缺失的长度提示该位点是一个大约 1.5~3 Mb 的区域^[4]。

临床相关的 SZ 的遗传学亚型(22qDS)已被确定。SZ 的患者中 22q11 微缺失的发生率较高,但生理上可无明显的异常。最初的证据表明,约 2%成年发病的 SZ 患者有 22qDS,对于发育迟缓的 SZ 亚群其出现率更高^[2]。Bassett 等^[5]报告了 10 例 SZ 的成年病例,用荧光原位杂交(FISH)发现有 22q11 在 D22S75(22 号染色体上检出的第 75 个单一性 DNA 片段)位点的缺失,平均发病年龄为 19.6 岁。32 例儿童期发病的 SZ(COS)患者中发现 1 例有 22q11.2 中间缺失,大小至少 2.5 Mb。最近,在一项对 47 例少见的严重类型的童年(±13 岁)发病 SZ 研究中发现有 22q11 微缺失的高发生率^[4]。小鼠的 DGS/VCFS 位点基因缺失显示感觉运动通路的异常和学习、记忆的损害^[6]。因此,可能在这区域包含一个或几个 SZ 的易感基因,有研究表明,SZ 的易感基因位点

是一段至少 0.45 cM 的片段,包括遗传标记 D22S279 和 D22S276^[7]。

VCFS 对于 SZ 的遗传学和病理学的阐明提供了一个模型。染色体 22q11 的缺失是发生 SZ 最高危险因素之一,似乎是定位于染色体 22q11 的神经发育基因的单倍体型不足(基因量下降)导致神经元的迁移障碍,成为 VCFS 患者易患精神病的基础^[8]。

在对孪生子、家系和寄养子的研究中显示双相情感障碍(BPD)是高度遗传性疾患。64%的 VCFS 患者符合 BPD 的 DSM-III-R 标准,在儿童后期或青少年早期(平均发病年龄 12 岁)以综合征形式发病。另外,20%的病例符合注意力缺陷兼活动过度(ADHD)的 DSM-III-R 标准,而 16%符合注意力缺陷异常的标准但无活动过度^[9]。对于双相情感障碍(BPD),强有力证据表明易感基因的候选位点位于 22q 的一段 1.1 cM 的片段包括遗传标记 D22S1161 和 D22S922^[7]。这些发现支持 VCFS 和早期发病的 BPD 显著相关,提示 22q11 位点与其发病有关,染色体 22q 可能存在 BPD 的易感基因。

VCFS 存在与 SZ 有关的颞叶或颞叶中央的结构改变,这些改变可能是 22q11.2 缺失的效应和导致 SZ 复杂发病过程的基础。临床研究显示,患 VCFS 的儿童颞叶、颞上回和海马的平均体积比正常儿童显著减少^[10]。脑正中线结构的异常和 22qDS 患者的 SZ 有关系。22q11 依赖性的脑中线结构异常可引起边缘系统功能障碍并干扰大脑半球之间的信号交换,因此 22qDS 患者易患精神障碍^[11]。

2. 脯氨酸脱氢酶(ProDH)基因:人类 22q11 上的 ProDH 基因相当于果蝇的迟钝基因(sluggish-A,slgA),ProDH 与 slgA 基因突变的行为表现型(行动迟钝)有关。小鼠 ProDH 的基因调节感觉运动的通路,在有高脯氨酸血症的小鼠品系鉴定出了本基因内的突变,并发现这些小鼠有感觉运动通路的缺陷伴有大脑局部的神经化学的改变^[12]。研究表明,人类 22q11 的 ProDH2/DGCR6(DiGeorge 综合征染色体位点 6)出现不常见类型的遗传变异可增加 SZ 的易感性。在三个独立的样本中,有证据表明 ProDH2/DGCR6 位点的变异对 22q11 相关的 SZ 有作用,并揭示 ProDH2 的一种不常见的变异,这种变异与一个连锁遗传的假基因序列类似。鉴定的几个假基因样变异导致保守的残基错义突变而妨碍了有功能的整个酶的合成^[4]。在一个家庭 2 个 SZ 患者中检测出 ProDH 的杂合型缺失伴有高脯氨酸血症。另外,63 例 SZ 患者中 3 例有杂合型的 ProDH 错义突变(L441P 和 L289M)伴

有血中脯氨酸升高,提示这个基因可能参与 22q11 相关的心理和行为的改变。

3. ZNF74 基因 ZNF74 基因是 KRAB-锌指基因家族的成员,在发育期间的脑中表达。在小鼠 DGCR 近端区域保守部分的小片段(150 kb),至少包含 7 个基因(Znf74l、Idd、Tsk1、Tsk2、Es2、Gsel 和 Ctp)。DGCR 这部分的杂合型缺失足以引起感觉运动的异常,但不足以在小鼠产生 DGS/VCFS 的常见特征^[13]。Takase 等^[14]对日本的 300 例 SZ 和 300 名正常人进行研究,在 22q11 基因缺失有关的 3 Mb 大小的区域,分别对 D22S941、D22S944、D22S264、D22S311 及 COMT 基因的 5 个多态性位点进行基因分型,结果显示, D22S264 基因型的分布在 SZ 和对照组之间不同。ZNF74 基因位于 D22S264 位点着丝粒侧,分子量为 11.2 kb,可检测到 ZNF74 基因 4 种多态性 1150T/C、IVS2a-40G/A、E/K46 和 K/N551 同 L/F552 这些多态性与 SZ 的发病年龄显著相关,前 3 个多态性有高度连锁不平衡,这些发现提示 ZNF74 基因作为一个改变的因素在 SZ 中起作用。

4. SNAP29 基因:是一个位于 22q11 区域可能候选基因,是 SNARE 蛋白类 SNAP-25 家族的成员,SNAP29 基因启动子区域的多态性与 SZ 有关。其转录起始部位上游一个核苷酸多态性(SNP),即第 923 位核苷酸由 A 转变 G,在 SZ 患者和对照组间的等位基因和基因型中的分布,显示中等度显著性差异,这些资料提示 SNAP29 基因启动子区域的突变,或与启动子 SNP 连锁不平衡的位点的突变可能与 22q11 相关 SZ 的发病机理有关^[15]。

5. 儿茶酚-邻-甲基转移酶(COMT)基因:COMT 参与儿茶酚胺类如多巴胺、肾上腺素及去甲肾上腺素的新陈代谢,涉及儿茶酚胺类神经递质降解。COMT 基因位于 22q11,它有 2 种存在形式:高活性和低活性形式。低活性形式是一个氨基酸被替代(val108met)而降低了该酶的热稳定性,在作为 SZ 的候选基因对 COMT 基因的系统性突变研究中,没有证据表明低活性 COMT 等位基因与 VCFS 个体的 SZ 发病有关。有研究表明,COMT 高活性等位基因在 SZ 中优先传递,它可加快额叶前部的多巴胺分解代谢,损害额叶前部的认知和生理功能,并通过这个机制轻度增加 SZ 的危险性。但有结果显示高活性 COMT(val-108)是 SZ 的次要危险因素,认为 COMT 基因中可能有其他的危险度更高的 SNP,或者 22q11 区域包含其他的易感基因,与 COMT 基因有连锁不平衡^[16]。

6. TIMP-3 基因:几个相关性研究提示染色体 22q12~q13 是 SZ 基因的可能区域^[17]。染色体 22q12 上的人类金属蛋白酶-3 组织抑制物(TIMP-3)基因可能与 SZ 有关,但研究结果表明,TIMP-3 基因似乎在 SZ 的遗传易患性中不起重要作用,进一步的病例对照研究揭示 TIMP-3 基因 249T→C 的同义突变在 SZ 和对照组间差异有统计学意义,可能有其他的基因突变在 TIMP-3 基因位点附近对 SZ 的易患性有作用^[18]。

7. WKL1 基因:WKL1 基因位于染色体 22q13.33 位点上,与 BPD 易感基因的候选位点 D22S1161~D22S922 相邻近,WKL1 编码一种膜蛋白-阳离子通道^[7],只表达于脑中,尤其是在小脑扁桃体、尾状核、背侧丘脑、海马回。WKL1 的 Leu309Met 错义突变可能与 SZ 有关。Meyer 等^[19]在一个大家系的 7 个成员中,报告 WKL1 中的 Leu309Met 的突变引起一种 SZ 的亚型-周期性紧张症。但在 SZ 的先证者亚群中未发现 WKL1 的错义突变,在对法罗群岛的 SZ 双极情感障碍或正常人的研究中也未发现这种突变^[7]。

8. 突触蛋白 III 基因:人类突触蛋白 III 基因位于 22q13(13.1~13.31),突触蛋白 III 是种突触蛋白家族的基因,参与脑内突触生成调节和神经递质的释放。根据其位置和已知的突触蛋白在神经生物学中的作用,突触蛋白 III 是 SZ 的候选基因。但 Tsai 及 Stober 等^[20]的研究结果并不支持突触蛋白 III 在 SZ 中起重要作用。

9. 14-3-3 eta 链基因:脑中丰富的 14-3-3 蛋白通过激活酪氨酸及色氨酸羟化酶和儿茶酚胺类及 5-HT_{2A} 的出胞作用调节生物胺的合成和分泌。在人类,至少有 8 个 14-3-3 蛋白的亚单位被分离出来。14-3-3 eta 链基因位于 22q12.1~q13.1,它是被鉴定的可能与 SZ 相关的染色体区域之一。Hayakawa 等^[21]在 SZ 的患者中寻找 22q 的 14-3-3 eta 链基因的突变,然而没有观察到可引起氨基酸改变的变异。

10. 过氧化物酶体增殖物激活受体 alpha(PPARA)基因:该基因在 22q12.2~13.1。Ishiguro 等^[22]对 SZ 的 PPARA 基因进行突变分析,检测到一个该基因的 Val227Ala 的多态性,但大样本的病例对照研究没有显示 SZ 与 PPARA 的多态性有关联。

11. 电压依从性钙离子通道(VGCC)-γ 2 亚单位基因:该亚单位位于 22q13.1,离最常见的 VCFS 缺失区域较远,SZ 有关的遗传标志(D22S278)附近。VGCC-γ 2 亚单位基因在 VCFS 中没有缺失^[23]。

12. D22S278、D22S283 和 IL2RB:Vallada 等^[24]报告的结果提示 22q12 上的基因位点 D22S278 和 D22S283 或周围的区域可能包含一个与 SZ 的病因有关的基因。Kelsoe 等^[25]对双相情感障碍进行了基因组的筛查,在 20 个系列的北美家系中用 443 个微卫星标记以鉴定可能的易感位点,在 22q 上的 D22S278 位点得到的最大优势对数记分(Lods)高达 3.8。对 382 对同胞 SZ 或分裂情感性障碍基因组范围的相关染色体位点的扫描显示,在染色体 22q12 的遗传标记 D22S283 的优势对数记分较高,认为是 SZ 的候选基因位点^[26]。部分研究结果提示 22q12 上的白介素 2 受体 beta(IL2RB)基因可能与 SZ 有关。以上研究结果在其他的几项研究中未能重复。

13. 小结:上述研究结果表明,染色体 22q11 区域及其附近的一些基因可能与 SZ 发病有关。1/4 的 22q11 缺失综合征患者可发展为 SZ,2% 的 SZ 患者有 22qDS。22q11 区域内的 ProDH、ZNF74、SNAP29 和 COMT 等基因的突变可能与 SZ 的发病有关。染色体 22q12~q13 上的 TIMP-3、WKL1 和

IL2RB 基因以及 D22S278 和 D22S283 位点可能与 SZ 有关。22q12~q13 上的突触蛋白 III、14-3-3 eta 链、PPARA 和 VGCC- γ 2 基因与 SZ 的相关性小。SZ 的分子遗传学基础有待于进一步阐明。

参 考 文 献

- 1 邓红, 刘协和, 孙学礼. 精神分裂症的分子遗传学研究进展. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17:439-442.
- 2 Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. Biol Psychiatry, 1999, 46:882-891.
- 3 Gothelf D, Frisch A, Munitz H, et al. Clinical characteristics of schizophrenia associated with velo-cardio-facial syndrome. Schizophr Res, 1999, 35:105-112.
- 4 Liu H, Heath SC, Sobin C, et al. Genetic variation at the 22q11 ProDH 2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. Am J Med Genet, 2002, 114:79-83.
- 5 Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, et al. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. Am J Med Genet, 1998, 81:328-337.
- 6 Paylor R, McIlwain KL, McAninch R, et al. Mice deleted for the DiGeorge/velocardiofacial syndrome region show abnormal sensorimotor gating and learning and memory impairments. Hum Mol Genet, 2001, 10:2645-2650.
- 7 Jorgensen TH, Borglum AD, Mors O, et al. Search for common haplotypes on chromosome 22q in patients with schizophrenia or bipolar disorder from the Faroe Islands. Am J Med Genet, 2002, 114:245-252.
- 8 Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. Br J Psychiatry, 2001, 179:397-402.
- 9 Papolos DF, Faedda GL, Veit S, et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? Am J Psychiatry, 1996, 153:1541-1547.
- 10 Eliez S, Blasey CM, Schmitt EJ, et al. Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia? Am J Psychiatry, 2001, 158:447-453.
- 11 Vataja R, Elomaa E. Midline brain anomalies and schizophrenia in people with CATCH 22 syndrome. Br J Psychiatry, 1998, 172:518-520.
- 12 Gogos JA, Santha M, Takacs Z, et al. The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. Nat Genet, 1999, 21:434-439.
- 13 Kimber WL, Hsieh P, Hirosune S, et al. Deletion of 150 kb in the minimal DiGeorge/velocardiofacial syndrome critical region in mouse. Hum Mol Genet, 1999, 8:2229-2237.
- 14 Takase K, Ohtsuki T, Migita O, et al. Association of ZNF74 gene genotypes with age-at-onset of schizophrenia. Schizophr Res, 2001, 52:161-165.
- 15 Saito T, Guan F, Papolos DF, et al. Polymorphism in SNAP29 gene promoter region associated with schizophrenia. Mol Psychiatry, 2001, 6:193-201.
- 16 Li T, Sham PC, Vallada H, et al. Preferential transmission of the high activity allele of COMT in schizophrenia. Psychiatr Genet, 1996, 6:131-133.
- 17 Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13. 1: Part 1. Am J Med Genet, 1994, 54:36-43.
- 18 Hung CC, Chen YH, Tsai MT, et al. Systematic search for mutations in the human tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) gene on chromosome 22 and association study with schizophrenia. Am J Med Genet, 2001, 105:275-278.
- 19 Meyer J, Huberth A, Ortega G, et al. A missense mutation in a novel gene encoding a putative cation channel is associated with catatonic schizophrenia in a large pedigree. Mol Psychiatry, 2001, 6:302-306.
- 20 Stober G, Meyer J, Nanda I, et al. Linkage and family-based association study of schizophrenia and the synapsin III locus that maps to chromosome 22q13. Am J Med Genet, 2000, 96:392-397.
- 21 Hayakawa T, Ishiguro H, Toru M, et al. Systematic search for mutations in the 14-3-3 eta chain gene on chromosome 22 in schizophrenics. Psychiatr Genet, 1998, 8:33-36.
- 22 Ishiguro H, Okubo Y, Ohtsuki T, et al. Mutation analysis of the retinoid X receptor beta, nuclear-related receptor 1, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha genes in schizophrenia and alcohol dependence: possible haplotype association of nuclear-related receptor 1 gene to alcohol dependence. Am J Med Genet, 2002, 114:15-23.
- 23 Black JL, Krahn LE, Jalal SM, et al. Voltage-gated calcium channel gamma 2 subunit gene is not deleted in velo-cardio-facial syndrome. Mol Psychiatry, 2001, 6:461-464.
- 24 Vallada HP, Gill M, Sham P, et al. Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. Am J Med Genet, 1995, 60:139-146.
- 25 Kelsoe JR, Spence MA, Loetscher E, et al. A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98:585-590.
- 26 DeLisi LE, Shaw SH, Crow TJ, et al. A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry, 2002, 159:803-812.

(收稿日期: 2003-02-08)

(本文编辑: 尹廉)