

「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤技術」
平成15年度採択研究代表者

有波 忠雄

(筑波大学基礎医学系 教授)

「大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索」

1. 研究実施の概要

【研究のねらい】

統合失調症は遺伝因子の影響を強く受けているため、関連遺伝子の同定により病態の解明、有効な治療法・予防法の開発、テーラーメイド医療の実現が期待されている。しかし、統合失調症に対する個々の遺伝子の影響力は小さく、遺伝解析には大規模なサンプルが必要である。日本では1997年より統合失調症の遺伝子解析のためのサンプル収集を目的にオールジャパン体制のJSSLGが活動してきた。本研究は、JSSLGのサンプルを中心に連鎖解析・連鎖不平衡解析を行って疾患感受性遺伝子とその変異・ハプロタイプを同定すること、複数の遺伝子座間の相互作用について明らかにすることを第1の目的としている。さらに、この目的を補足するものとして全ゲノム関連解析、脳の発現解析、プロテオーム解析のデータをもとにしたSNPs解析を行うことにより見落としなく発症脆弱性関連遺伝子を同定することとしている。第2の目的は、このようにして得られたデータをもとにして、治療反応性、副作用予測に利用可能なSNPsセットを作成することである。これにより、統合失調症のテーラーメイド医療を可能にする結果を得る予定である。各々の課題に対して、適任の担当チームを形成して研究を遂行する。

【研究成果】

平成15年度では、①JSSLG会議において、研究計画の概要と解析サンプル収集の予定及び期限を周知した。これにより、平成16年末までに連鎖及びTDT用サンプルの収集を終了し、16年度からジェノタイピングが可能となった。平成15年末までの段階で連鎖用家系250家系を収集した。②75例の患者死後脳の8部位からの遺伝子発現、及び、タンパク質解析のためのサンプル調整を終了した。③ Stanley Foundation Brain Collectionの死後脳前頭前野サンプルをHU95A chip (Affymetrix)で解析し、非患者脳と比較して患者脳で遺伝子発現の変化のあった遺伝子117遺伝子を同定した。

【今後の見通し】

これらの経過を踏まえ、平成16年度は以下の研究を実施する。

(1) 連鎖解析

すでに収集している連鎖用300家系を対象に、SNPsを用いて連鎖解析を行う。従来のマ

マイクロサテライトマーカーを用いたものよりも情報量が増え、親のないサンプルに対しても有効に解析が進むと思われる。

検出された連鎖領域を対象に平均10 KbごとにSNPsで連鎖不平衡解析を行い、関連遺伝子をスクリーニングする。対象とするサンプルは連鎖家系およびTDT用家系である。

(2) SNPsを用いた全ゲノム連鎖不平衡解析

TDT用家系を用いて、10万SNPsによる連鎖不平衡解析を行い、統合失調症遺伝子座と連鎖不平衡の領域をスクリーニングする。スクリーニングされた領域はさらに症例・対照解析で絞り込む。

(3) マイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノム連鎖不平衡解析

症例・対照解析用サンプルを用いてDNAプール法でマイクロサテライトマーカーによる統合失調症遺伝子座と連鎖不平衡の領域をスクリーニングする。スクリーニングされた領域はさらに症例・対照解析で絞り込む。

(4) 死後脳遺伝子発現プロファイル情報より関連遺伝子を同定する。

死後脳の発現解析により変化のあった117遺伝子についてSNPsを用いて関連解析を行い、関連遺伝子を検出する。関連遺伝子はさらに確認用のサンプルで関連を確認して、遺伝疫学以外の方法で統合失調症との病態を解明する。

2. 研究実施体制

連鎖・SNP解析グループ

- ①研究分担グループ長：有波忠雄（筑波大学基礎医学系、教授）
- ②研究項目：研究全体の統括、全ゲノムSNPsタイピング法決定及び実践、遺伝子発現に基づく候補遺伝子の関連解析

家系収集統括グループ

- ①研究分担グループ長：岡崎祐士（三重大学医学部、教授）
- ②研究項目：日本人統合失調症遺伝子研究の大規模共同研究グループJSSLGのサンプル収集の統括

家系収集集積・管理グループ

- ①研究分担グループ長：今村明（長崎大学医学部講師）
- ②研究項目：連鎖および連鎖不平衡・関連の確認のためのサンプル収集および臨床データの解析、多施設よりの収集されたサンプルの集配と二次匿名化

マイクロサテライト解析グループ

- ①研究分担グループ長：服巻保幸遺伝情報実験センター（九州大学生体防御医学研究所、教授）
- ②研究項目：マイクロサテライトマーカーを用いた統合失調症の全ゲノム連鎖不平衡解析

関連解析グループ

- ①研究分担グループ長：吉川武男（理化学研究所 脳科学総合研究センター、チーム

リーダー)

- ②研究項目：罹患同胞対家系及びTDT用の家系収集およびSNPsによる全ゲノム関連解析

薬剤反応性解析グループ

- ①研究分担グループ長：尾崎紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科、教授）
- ②研究項目：統合失調症患者の抗精神病薬による効果・反応性および副作用に関するサンプルの収集と薬物代謝候補遺伝子の解析

遺伝子発現解析グループ

- ①研究分担グループ長：加藤忠史（理化学研究所 脳科学総合研究センター、チームリーダー）

- ②研究項目：統合失調症の死後脳の遺伝子発現プロファイルによる候補遺伝子の検出
- #### 脳サンプル収集・調整グループ

- ①研究分担グループ長：糸川昌成（東京都精神医学総合研究所、部長）

- ②研究項目：統合失調症患者の死後脳のmRNAおよびタンパク質解析用サンプルの調整

プロテオーム解析グループ

- ①研究分担グループ長：朝田隆（筑波大学臨床医学系、教授）

- ②研究項目：統合失調症患者の髄液サンプルの収集、プロテオーム解析