

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 大規模共同研究による統合失調症遺伝子の探索

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者： 有波 忠雄(筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授)

主たる共同研究者：

岡崎 祐士(都立松沢病院 院長)

服巻 保幸(九州大学生体防御医学研究所 教授)

尾崎 紀夫(名古屋大学大学院医学系研究科 教授)

岩田 仲生(藤田保健衛生大学医学部 教授)

稲田 俊也(財団法人神経研究所 副所長)

糸川 昌成(東京都精神医学総合研究所精神疾患研究系統合失調症研究部門 プロジェクトリーダー)

朝田 隆(筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授)

渡部雄一郎(新潟大学大学院医歯学総合研究科 助教)

氏家 寛(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授)

3. 研究内容及び成果

日本人を対象とした統合失調症関連遺伝子の同定、治療反応性、副作用脆弱性に関する関連遺伝子の同定を目指した研究である。研究内容は主に以下の 7 つに分かれる。(1) オールジャパン体制で収集された 236 家系の統合失調症の罹患同胞対法によるスクリーニング、及び、(2) マイクロサテライトマーカーと(3) 1 塩基多型(SNP)を用いたゲノムワイド関連解析によるスクリーニングから関連遺伝子候補を検出し、症例・対照各々2500 人以上のサンプルで関連を確認して関連遺伝子を同定した。(4) 患者死後脳における遺伝子発現変化を手がかりにしたスクリーニング、及び、(5) 候補遺伝子のリシークエンスによる強い影響力を持つ稀な変異のスクリーニングから関連遺伝子の同定を行った。また、(6) 統合失調症の大きな 1 家系の連鎖領域を明らかにした。(7) 抗精神病薬リスペリドンに対する反応性、及び、(8) 抗精神病薬の重篤な副作用である遅発性ジスキネジアについてのゲノムワイド関連解析により関連遺伝子を同定した。これらの研究により同定した関連遺伝子数は(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(7)、(8)で各々1、1、6、1、1、7、4 であった。これらの関連遺伝子と関連変異にかかわる遺伝子発現や関連代謝産物の変化を患者群及び対照群の死後脳や血液の試料で確認した。さらに、遺伝子改変マウス、実験的モデルマウス、マウスに対する抗精神病薬の投与などの実験により、統合失調症や副作用の病態におけるこれらの関連遺伝子の役割を明らかにした。また、一部の関連遺伝子は臨床治験へと研究が発展した。

統合失調症連鎖解析とゲノムワイド関連解析による統合失調症関連遺伝子の同定

筑波大学の有波グループは日本人統合失調症の罹患同胞対法を行い、1p に有意な連鎖を検出し、関連遺伝子 *NTNG1*、*SLC6A17*を同定した。Illumina Human-1 BeadChip によるゲノムワイド関連解析により関連遺伝子 *SMARCA2* 遺伝子を同定し、ノックアウトマウス、ヒト死後脳の遺伝子発現解析によりエピジェネティックな機構の個人差を通じて多くの遺伝子の発現に影響を与え、結果的に複数の統合失調症の分子病態に関与する鍵分子の存在を明らかにした。この他に同定された関連遺伝子は *SLCA1*、*CNR2* 遺伝子であり、また、ゲノム修復に関わる遺伝子も有力な関連遺伝子として同定された。死後脳前頭前野の網羅的解析から関連遺伝子 *PDLIM5* 遺伝子を発見し、ドーパミンの行動反応性に関わっていることを発見した。

抗精神病薬の副作用脆弱性に関連する遺伝子の同定

有波グループと財団法人神経研究所の稲田グループは抗精神病薬の副作用脆弱性に関連する遺伝子の同定を行った。副作用の中でも重篤な不随意運動障害である遅発性ジスキネジアを対象にし、遅発性ジスキネジア群と遅発性ジスキネジアを呈していない群各々86人と186人を対象に Illumina Human-1 および HumanHap370 によるゲノムワイド関連解析を行い、ギャバ受容体シグナリングに関係する遺伝子群に有意に多くの関連遺伝子があったこと、*HSPG2*と*DPP6*遺伝子との関連、および、ヒト死後脳の解析とノックアウトマウスの解析により、抗精神病薬に対する遺伝子発現の反応が起こりにくいことが遅発性ジスキネジアの共通の病態であることを明らかにした。*HSPG2*、ギャバ受容体シグナル系の関連遺伝子型は遅発性ジスキネジアの治療法選択の有力な情報となると予測された。

マイクロサテライトマーカーによる統合失調症ゲノムワイド関連解析

九州大学の服巻グループは約3万個のマイクロサテライトマーカーを用いて罹患群、健常群の157検体ペア(1次サンプル)、150検体ペア(2次サンプル)、150検体ペア(3次サンプル)を用いた解析を、次いで関連マーカー付近の1,564個のtagSNPを約2,900ペアで解析して新たな疾患感受性遺伝子候補として*SLC23A3*、*C2orf24*を発見した。しかし、遺伝子の機能は不明で統合失調症の病態への関与は今後の課題として残った。

common disease multiple rare variants仮説に基づく統合失調症の関連遺伝子の同定

東京都精神医学総合研究所の糸川グループはcommon disease multiple rare variants仮説に基づいて統合失調症の関連遺伝子の同定の研究を行った。重症例を対象に候補遺伝子のリシーケンスを行い、稀なフレームシフト変異やナンセンス変異を同定した。*DISC1*遺伝子を解析した結果、10のミスセンス変異を新規に同定し、そのうち3つは患者でしか検出されない「強い効果」の変異の可能性があった。また、発見された稀なフレームシフト変異を手がかりに、終末糖化産物の蓄積に関わる統合失調症の重症化のメカニズムおよびそのテーラード医療を考案し、臨床試験につながる成果を得た。染色体相互転座をもつ統合失調症患者の切断遺伝子から新規の統合失調症関連遺伝子の候補を同定した。

統合失調症大家系の連鎖解析

新潟大学の渡部グループは統合失調症の大家系の連鎖解析を行い、4p(D4S2431, LOD = 1.69)と3q(ATA34G06, LOD = 1.62)に連鎖を見出した。高密度解析により4pに約8cM、3qに約20cMにわたり罹患者が共有しているハプロタイプを同定し、大家系においても複数の遺伝子が関与していることを見出した。

統合失調症の神経発達障害モデルラットの前頭葉におけるプロテオーム解析

筑波大学の朝田グループは統合失調症の神経発達障害モデルラットである新生仔期腹側海馬傷害ラットの前頭葉におけるプロテオーム解析を行い、質量分析を用いてタンパク質の同定を行った。その結果、思春期前後ともSNAP-25と α -synuclein及び β -synucleinが増加していることを発見した。

統合失調症患者の抗精神病薬による効果・反応性に関するゲノムワイド関連解析

名古屋大学の尾崎グループと藤田保健衛生大学の岩田グループは統合失調症患者の抗精神病薬による効果・反応性に関するゲノムワイド関連解析を行った。統合失調症と診断され抗精神病薬をこれまでに服用した経歴がない初発患者を対象に抗精神病薬のリスペリドン単剤治療を行い、抗精神病薬投与前および投与後8週をそれぞれ評価し、ゲノムワイド関連解析を行い、多変量回帰解析とマウスの実験により7遺伝子の関連を見出し、とくに1遺伝子は統合失調症とも関連していることを見いだした。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

本研究では、オールジャパン体制で統合失調症の罹患同胞対家系及び患者・対照解析用サンプルを収集し、大規模な連鎖不平衡/関連解析を行うとともに、死後脳や髄液での遺伝子発現、遺伝子産物を解析し、統合失

調症の関連遺伝子を同定して、その病態を解明することを目的とした。

収集したサンプル数は世界最大規模(症例・対照各々2,500人以上)であり、これらを用いて種々の手法による解析が行われた。関連遺伝子の同定を目的として検討された、罹患同胞対法による連鎖解析、マイクロサテライトマーカーあるいはSNPsを用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)、死後脳における全ゲノム発現解析、及び候補遺伝子のリシークエンスからは、それぞれ統合失調症の候補遺伝子(計10個)が同定された。また、抗精神病薬に対する反応性、及び副作用の解明を目的としたGWASからも、候補遺伝子(計11個)が得られている。これら同定された候補遺伝子のうち、SNPsを用いたGWASから得られた*SMARCA2*はKOマウス、死後脳での検討から、多数の統合失調症関連遺伝子に影響を及ぼしていることが明らかにされた。また、抗精神病薬の副作用(遅発性ジスキネジア)解明を目的とするGWASで得られた*HSPG2*遺伝子は、KOマウスなどでの実験により副作用との関連が明らかになった。さらには、候補遺伝子のリシークエンスから同定された遺伝子異常では、これをターゲットとする創薬の検討も始まっている。

これら種々のアプローチで得られた研究成果は、108編の原著論文(及び51件の口頭及びポスター発表)として発表されている。オールジャパンの研究体制を構築し、様々なゲノム解析技術を駆使して多数の候補遺伝子を同定した成果は高く評価される。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

統合失調症は、民族に関わらず約1%の人が罹患する代表的な精神疾患であり、本人だけでなく、家族、社会に多大な負担を強いる疾患である。発症には遺伝要因が大きく関与していることは明らかにされているが、疾患特異的な生化学的、病理学的所見がなく、個々の遺伝子多型の影響力も小さいことが予想されるため、ゲノム研究では確実な成果が得にくいことが知られている。このため、本研究では、サンプルサイズを大きくし、かつ民族差を考慮せずに済むよう、オールジャパン体制を構築して日本人サンプルの収集を行った。

本研究では、これらのサンプルを用いた連鎖解析、GWASなどの種々の解析により、多数の関連遺伝子候補が同定された。共同研究体制を構築して、単一民族では最大規模のサンプル収集を行うとともに、多数の遺伝子候補の同定に至ったことは、国際的にも高い評価を得るものと期待される。また、これまでに得られたGWASのデータを基にした、パスウェイ単位の関連SNPsの解析、遺伝子間相互作用の同定、発症年齢等で層別化した解析等、現在予定されている検討が進めば、これまでに同定された候補遺伝子と疾病との関連がさらに明確に確認されるものと期待している。

4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

統合失調症では、国際的にみても明確な遺伝子は未だ同定されていない。最終目標の達成には更に時間を要するものと思われるが、今回構築したオールジャパンの共同研究体制を活かして、統合失調症におけるテーラーメイド医療の実現に向けた質の高い開発研究を継続してもらいたい。

以上