

令和元年6月19日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05378

研究課題名(和文)統合失調症の遺伝要因機構解明を目指した新たな病態認識論仮説の検証

研究課題名(英文) Novel hypothesis for pathophysiology of schizophrenia based on its genetic architectures

研究代表者

岩田 仲生 (Iwata, Nakao)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：60312112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の遺伝要因解明を目指した解析は、全ゲノム関連解析(GWAS)など盛んに行われているが、未だ全容は解明されていない。その理由は、GWASがターゲットとする頻度の高い遺伝子多型(SNP)とコピー数変異(CNV)など頻度の低い変異を別個に解析していることも理由として考えられる。本研究では、SNPの結果およびその総和であるポリジェニックスコアとCNVなどを結合して解析することで、統合失調症の病態生理解明を目指す解析を行った。その結果、ポリジェニックスコアの寄与の低い統合失調症に有力なCNVが存在することが確認できた。今後もこうしたハイブリッドモデルを用いた解析を実施することが必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CNVを始めとする稀な変異のリスクを統計的に証明することは検出力の観点から極めて困難である。そのため、リスクとなりうるCNVの重み付けをつけることは、膨大なCNVの機能を解明していく上で、一定の優先順位を与えることとなり、極めて有用な情報を与える。すなわち、本方法論を用いれば、統計的には有意でなくとも、ポリジェニックスコアの低い患者は、リスクとなりうる稀でかつ効果の大きい変異を持つ可能性があり、その変異自体の機能解析を実施する指針を与える。

研究成果の概要(英文)：Genetic architecture of schizophrenia remains largely unknown, although Genome-wide association study (GWAS) has contributed for detecting pathophysiology of complex disorders. One of the reasons is that most studies are conducted based on "separate analysis" between common polymorphism (single nucleotide polymorphism: SNP) and rare variant (copy number variant: CNV), so far. In this study, we conducted a joint analysis merging SNP (and polygenic risk score calculated by whole-genome SNP effect) and CNV. Here, we detected the possible "genuine" CNVs were enriched in the lower PRS which had lower risk for schizophrenia based on polygenic model. Further study will be required to obtain conclusive results, however, such hybrid analysis will be essential for schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：精神科遺伝学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2000年代後半からDNAチップ解析及びバイオインフォマティク技術に立脚した全ゲノム関連解析 (GWAS) が、主要な精神疾患 - 特に遺伝要因の高い統合失調症と双極性障害について精力的に推進されてきた。遺伝要因の目安となる遺伝率が80%程度と見積もられる両疾患については、Common disease (CD)- common variant (CV:CD-CV) 仮説に基づく網羅的解析によってその遺伝要因が解明されると予測されていた。しかし現時点で既に数万単位の GWAS メガ解析が行われているが、個別多型の遺伝的リスクとして明確になったのは遺伝要因の数%に過ぎない。特に同定される CV の effect size (ES) は大きくとも1.2程度であり、数万個程度と想定される CV を全て同定できたとしても80%の遺伝要因全ては説明できず、新たな認識論が模索されるようになった。その中で有望と考えられるのは、ポリジェニックモデルを用いた Polygenic risk score (PRS) 解析である。これは、統計的有意とされる 5×10^{-8} 以下の有意水準を用いるのではなく、あえて緩めの有意水準を用いて、すなわち検出力をあげてリスクを定義し (例えば $P < 0.5$ など)、その「リスク」アレルが独立したデータセットにおいて統合失調症により多く存在するかを検討する推定論である。理論的には、30%の遺伝的コンポーネントがこの PRS で説明できるとされており、現在までに20%の寄与率が報告されている (PGC, Nature 2014)。

他方、精神遅滞やてんかん、一部の発達障害において頻度は非常に少ないが ES の大きな遺伝要因として一塩基変異 (Single Nucleotide Variation: SNV) やヒトゲノムコピー数変異 (Copy Number Variation: CNV) の関与が脚光を浴び始める。こうした rare variant (RV) のなかで大きな ES のものを検討する CD-RV 仮説による検索が、次世代シーケンシング技術の実用化と平行して進められるようになり、大規模な全エクソン領域のシーケンシング解析 (Whole Exome Sequencing: WES) が現在世界的に進められつつある。ただし、次世代シーケンシングによる解析は、非常に頻度の稀な新たな変異は次々と見出されてはいるが、その頻度の低さから統計的な有意差はほとんど検出できないでいる。

2. 研究の目的

正攻法で攻めた場合、その後の解析にはさらなる多数サンプルのタイピング解析と同時に、既存の小さな ES の CV、あるいは大きな ES の RV の関連性をどう捉え、検討するのかについては手つかずのままである。現状では、CD-CV と CD-RV を二律背反と捉えて CD-CV の限界や未到達の要因を CD-RV で補完しようとする研究提案が多くなっているが、本提案は CD-CV と CD-RV の相互関係機構が統合失調症病態解明の本質ではないかという仮説を検証するものである。

3. 研究の方法

- 1) 統合失調症の全ゲノム関連解析 (GWAS)
既に実施中であった統合失調症 1940 名と、対照者 7408 名の GWAS を完了させる。また、P 値が 1×10^{-4} 以下の SNP に関し、独立した追試サンプルとして、4071 名の統合失調症と 54479 名の対照者のタイピングを行い、リスク SNP を同定する。また、それら結果を用いて PRS 解析に応用する。
- 2) コピー数変異 (CNV)
現状の CNV 解析では、極めて大きな CNV がリスクとして報告されているが、単に方法的な制限があるためこのような大きな CNV を解析するトレンドにあるのみである。そのため、本研究では、小さくともリスクとなりうる CNV にも焦点を当て、GWAS を行っているサンプルを中心に aCGH 解析を行い、20kb 以上の CNV 同定を行った。また、1) の GWAS からリスクとなりうる SNP を抽出し、本サンプルに当てはめる PRS 解析を実施した。
- 3) その他解析
治療抵抗性統合失調症を対象に 150 名のエクソーム解析 (WES) および 2000 名統合失調症の古典的 HLA 解析を実施した。

4. 研究成果

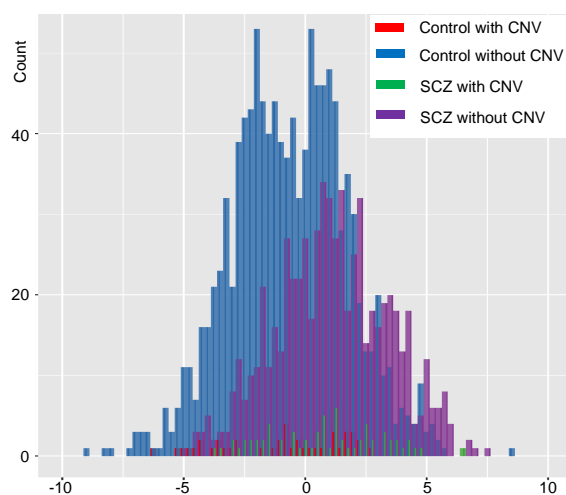
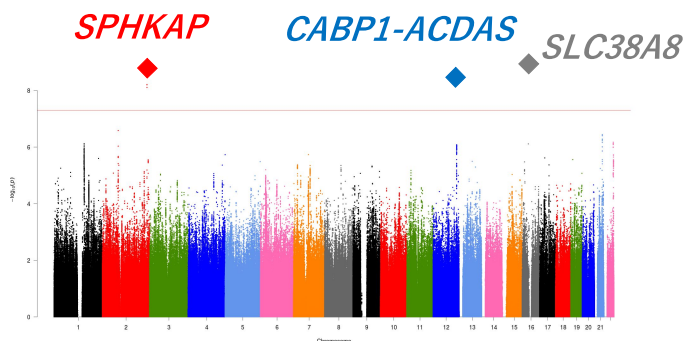
- 1) 統合失調症の全ゲノム関連解析 (GWAS)
GWAS およびその追試結果を結合し、日本人統合失調症のリスクとなりうる 3 領域を同定した: *SPHKAP* ($P_{best} = 4.1 \times 10^{-10}$), *SLC38A3* ($P_{best} = 5.7 \times 10^{-10}$), and *CABP1-ACADS* ($P_{best} = 9.8 \times 10^{-9}$)。

2) コピー数変異 (CNV)

aCGH 解析の結果では、多くの CNV が同定される。その中で、既知の知見を利用し、機能的な観点から「リスクとして確度の高い」CNV とそうでない CNV を推測し、フィルタリングすることが出来る。本研究では、CD-CV と CD-RV を融合させるべく、「リスクとして確度の高い」CNV を持つサンプル (SCZ with CNV) は、RV としての寄与が高く、SNP を始めとした PRS の寄与は低い一方、「リスクとして確度の低い」CNV を持つサンプル (SCZ without CNV) はその逆で、PRS の寄与は高いと仮定した。

その結果、SCZ with CNV の持つ PRS は、SCZ without CNV の持つ PRS よりも低い傾向にあった (ただし有意ではなかった)。

他方、SCZ with CNV に着目し、詳細に検討すると、PRS の下位 10% に位置するサンプルの持つ CNV は、すでに確定的と考えられている 22q11.2 deletion や、X 染色体異常のサンプルが多く含まれていることが同定できた。このことは、その他、低い PRS を持つサンプルが保有する CNV は、よりリスクとなる可能性が高いと帰納的に考えられた。すなわち、これらに優先順位を与えることで、その後の機能解析へすすむべき CNV を選択する指針を与えることが出来た。



3) その他解析

治療抵抗性統合失調症を対象に 150 名のエクソーム解析 (WES) では、極めて膨大な SNV が同定された。しかし、サンプル数が少ないことから、2) のような優先順位を与えるまでには至っていない。そのため、今後のサンプル数拡大が必須である。

また、2000 名統合失調症および 2000 名の正常対照者の古典的 HLA 関連解析を実施したが、頻度の低い HLA アレルはもちろん、頻度の高いアレルでも統合失調症と有意な関連は得られていない。こちらもサンプル数を増やしていく必要が考えられる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7 件)

1. Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, Matoba N, Momozawa Y, Ikeda M, et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nat Genet.* 2018;**50**:390-400.
2. Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Hosoe J, Shojima N, et al. Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet.* 2019;**51**:379-386.
3. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2018;**23**:639-647.
4. Ikeda M, Saito T, Kondo K, Iwata N. Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;**72**:52-63.
5. Ikeda M, Tanaka S, Saito T, Ozaki N, Kamatani Y, Iwata N. Re-evaluating classical body type theories: genetic correlation between psychiatric disorders and body mass index. *Psychol Med.* 2018:1-4.
6. Saito T, Ikeda M, Hashimoto R, Iwata N, Members of the Clozapine Pharmacogenomics

Consortium of Japan are the f, Yamamori H, et al. Transethnic Replication Study to Assess the Association Between Clozapine- Induced Agranulocytosis/Granulocytopenia and Genes at 12p12.2 in a Japanese Population. *Biol Psychiatry*. 2017;**82**:e9-e10.

7. Kawase K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Takahashi A, Kamatani Y, et al. Risk factors and clinical characteristics of the depressive state induced by pegylated interferon therapy in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;**70**:489-497.

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。