

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10196

研究課題名(和文)統合失調症と双極性障害の間に何があるのか？全ゲノムシーケンスによる遺伝的解明

研究課題名(英文)What exists between schizophrenia and bipolar disorder -genomic analysis by whole-genome resequencing-

研究代表者

金沢 徹文 (Kanazawa, Tetsufumi)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：20534100

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症と双極性障害の両方の特徴を持つとされる非定型精神病(急性一過性精神病)の多発家系のDNAサンプリングを行った。3家系の7症例に対し次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンス解析を進めた。結果としてDeleted in Colorectal Carcinoma, Netrin 1 receptor (DCC) やOne Cut Homeobox 2 (ONECUT2) が責任遺伝子として同定され、さらに自己免疫疾患であるSLEで脆弱性があるとされる、MHC領域上のHLA-DRB1遺伝子における変異と有意な相同性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで明らかにされていなかった非定型精神病、すなわち急性に精神病症状を呈し、周期的に再発を繰り返す患者の遺伝学的特徴を世界で初めて捕捉することができた。これは詳細な遺伝子調査が可能な次世代シーケンサーによってでしか成し遂げられない成果で、さらに自己免疫疾患であるSLEとの遺伝的な近さを明らかにしたことで、これまで謎であった両者の症状における近似性の秘密を遺伝学を用いて白日の下に晒したといえる。

研究成果の概要(英文)：Atypical psychosis (similar to acute and transient psychotic disorder) is highly heritable, but the causal genes remain unidentified. We conducted whole-genome sequencing on multiplex Japanese families with atypical psychosis. In addition to the next-generation analysis, HLA typing has been conveyed to check the similarity with autoimmune disease, such as systemic lupus erythematosus (SLE). Shared causal polymorphisms in the Deleted in Colorectal Carcinoma, Netrin 1 receptor (DCC) gene were found in one multiplex family with three patients, and One Cut Homeobox 2 (ONECUT2) genes were found to be shared in seven patients. Next-generation sequencing analysis of the MHC region (previously suggested to be a hot region in atypical psychosis) using HLA typing (HLA-DRB1) revealed a common vulnerability with SLE (systemic lupus erythematosus) among five patients. Focusing on a specific clinical phenotype is key for elucidating the genetic factors that underlie the complex traits of psychosis.

研究分野：精神科遺伝学

キーワード：非定型精神病 次世代シーケンサー 全ゲノムシーケンス 多発家系 統合失調症 双極性障害 遺伝子研究 DCC

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。

#### 1. 研究開始当初の背景

非定型精神病(急性一過性精神病)は統合失調症と双極性障害の両方の特徴を持つとされる精神疾患である。急性に妄想や躁状態といった精神病状態を呈し、容易に再発・再燃を繰り返す臨床像を示し、これまで多くの遺伝研究の対象となってきた。

金沢らは2013年に約50例の非定型精神病DNAに対しゲノムワイドな相関分析を行い、その責任遺伝子がMHC領域にあることを明らかにし、さらに統合失調症と双極性障害のゲノム情報では統合失調症により強い近似性があることも明らかにした。

#### 2. 研究の目的

次世代シーケンサーを使用し、上記の先行研究に加えてより詳細な遺伝的特徴を明らかにすることを目的とした。

#### 3. 研究の方法

統合失調症と双極性障害の両方の特徴を持つとされる非定型精神病(急性一過性精神病)の多発家系のDNAサンプリングを行った。3家系の7症例に対し次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンス解析を進めた。

#### 4. 研究成果

結果として Deleted in Colorectal Carcinoma, Netrin 1 receptor (DCC) や One Cut Homeobox 2 (ONECUT2) が責任遺伝子として同定され、さらに自己免疫疾患であるSLEで脆弱性があるとされる、MHC領域上のHLA-DRB1遺伝子における変異と有意な相同性を示すことができた。非定型精神病はこれまでGWASを用いた手法によりMHC領域に候補遺伝子領域があることが先行研究で示されていたものの詳しい機序は明らかにされていなかった。自己免疫疾患の一部との相同性が示されたことにより、両者の表現系において寛解・再燃を繰り返したり、中年女性に好発したりといった点で似通っている原因の一端が遺伝的特徴によることの可能性が示唆された。また責任遺伝子として示された特異的な遺伝子は精神疾患の病態において興味深い示唆を与えるに至り、中でもDCC遺伝子は近年になり神経疾患との関与が強く示唆されていることから今後はより大規模なサンプルを用いたValidationを進め病態解明に迫ることが可能になるものと考えている。

一連の研究は Translational Psychiatry 誌に Next-generation Sequencing Analysis of Multiplex Families With Atypical Psychosis として発表済みで、2篇の邦文総説、1度の国際学会発表も終えている。また同内容により日本生物精神医学会および日本精神神経学会にて優秀演題賞を受賞している。

#### 英文抄録

Atypical psychosis (similar to acute and transient psychotic disorder, brief psychotic disorder) is highly heritable, but the causal genes remain unidentified. We conducted whole-genome sequencing on multiplex Japanese families with atypical psychosis. The patient group of interest shows acute psychotic features including hallucinations, delusions, and catatonic symptoms while they often show good prognosis after the onset. In addition to the next-generation analysis, HLA typing has been conveyed to check the similarity with autoimmune disease, such as systemic lupus erythematosus (SLE). Shared causal polymorphisms in the Deleted in Colorectal Carcinoma, Netrin 1 receptor (DCC) gene were found in one multiplex family with three patients, and variants in the RNA 3'-Terminal Phosphate Cyclase (RTCA) and One Cut Homeobox 2 (ONECUT2) genes were found to be shared in seven patients. Next-generation sequencing analysis of the MHC region (previously suggested to be a hot region in atypical psychosis) using HLA typing (HLA-DRB1) revealed a common vulnerability with SLE (systemic lupus erythematosus) among five patients. This finding demonstrates the shared etiology between psychotic symptoms and autoimmune diseases at the genetic level. Focusing on a specific clinical phenotype is key for elucidating the genetic factors that underlie the complex traits of psychosis.

PMID: 30323194

PMCID: PMC6189064

DOI: 10.1038/s41398-018-0272-x

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 金沢 徹文, 加藤 悦史, 川村 諭, 山田 浩樹, 康 純, 針間 博彦, 阿部 隆明, 坂元 薫, 渡辺 憲, 中山 和彦, 兼本 浩祐, 岩波 明, 米田 博, 須賀 英道	4. 巻 33
2. 論文標題 わが国における非定型精神病の経時的実態調査	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 893-897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2018337633	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 町田 康博, 金沢 徹文	4. 巻 32
2. 論文標題 統合失調症と双極性障害の遺伝子	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 243-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2018158917	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okayama T, Hashiguchi Y, Kikuyama H, Yoneda H, Kanazawa T.	4. 巻 Oct 15;8(1):221
2. 論文標題 Next-generation sequencing analysis of multiplex families with atypical psychosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-018-0272-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hata Takeo, Kanazawa Tetsufumi, Hamada Takeshi, Nishihara Masami, Bush Ashley Ian, Yoneda Hiroshi, Nakajima Miki, Katsumata Takahiro	4. 巻 97
2. 論文標題 What can predict and prevent the long-term use of benzodiazepines?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 94 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2017.11.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Tetsufumi、Bousman Chad A.、Liu Chenxing、Everall Ian P.	4. 巻 3
2. 論文標題 Schizophrenia genetics in the genome-wide era: a review of Japanese studies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 npj Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41537-017-0028-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 菊山 裕貴、金沢 徹文、樽谷 精一郎、岡山 達志、米田 博	4. 巻 69
2. 論文標題 総説 単一精神病論	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 657 ~ 664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416200797	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubo Yoichiro、Kanazawa Tetsufumi、Kawabata Yasuo、Tanaka Koyuki、Okayama Tatsushi、Fujita Miho、Tsutsumi Atsushi、Yokota Shingo、Yoneda Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Comparative Analysis of the WISC between Two ADHD Subgroups	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Investigation	6. 最初と最後の頁 172 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.30773/pi.2017.07.12	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kikuyama Hiroki、Hanaoka Tadahito、Kanazawa Tetsufumi、Yoshida Yasushi、Mizuno Takafumi、Toyoda Hirotaka、Yoneda Hiroshi	4. 巻 14
2. 論文標題 The Mechanism of Anti-Epileptogenesis by Levetiracetam Treatment is Similar to the Spontaneous Recovery of Idiopathic Generalized Epilepsy during Adolescence	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Investigation	6. 最初と最後の頁 844 ~ 844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4306/pi.2017.14.6.844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 岡山 達志, 菊山 裕貴, 金沢 徹文, 橋口 康之, 桂 良輔, 木下 真也, 米田 博	4. 巻 119
2. 論文標題 満田の非定型精神病に対する現代的解釈 非定型精神病	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 565-572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Tetsufumi Kanazawa, Tatsushi Okayama, Yaysuyuki Hashiguchi, Hiroki Kikuyama, and Hiroshi Yoneda
2. 発表標題 Next-Generation Sequencing Analysis of Multiplex Families With Atypical Psychosis (Acute and Transient Psychosis)
3. 学会等名 World Congress of Psychiatric Genetics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡山 達志, 金沢 徹文, 菊山 裕貴, 橋口康之, 康 純, 米田 博
2. 発表標題 非定型精神病多発家系の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析
3. 学会等名 精神神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsufumi Kanazawa
2. 発表標題 Beyond the Robust Genetic Architecture of Schizophrenia
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金沢徹文
2. 発表標題 非定型精神病の疫学
3. 学会等名 第113回日本精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	橋口 康之  (Hashiguchi Yasuyuki)  (70436517)	大阪医科大学・医学部・講師    (34401)	