

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591378
 研究課題名（和文）候補遺伝子と統合失調症の相関と、それらの遺伝子と探索眼球運動や陰性症状との関係
 研究課題名（英文）Association between a candidate gene and schizophrenia: usage of exploratory eye movement dysfunction and negative symptoms as an endophenotype
 研究代表者
 高橋 栄 (TATAKASHI SAKAE)
 日本大学・医学部・准教授
 研究者番号：70297802

研究成果の概要：

ZDHHC8 遺伝子と統合失調症との相関解析が終了した。統合失調症と ZDHHC8 遺伝子は相関していなかった。しかし、統合失調症の中間表現型と考えられている探索眼球運動と ZDHHC8 遺伝子が相関していた。統合失調症と ZDHHC8 遺伝子の相関は女性の方が顕著であることが報告されている (Nature Genetics 2004)。よって、上記の結果に加え、我々も性差を含めた検討を行った。その結果、従来報告どおり、探索眼球運動と ZDHHC8 遺伝子の相関は女性統合失調症患者のいる家系において顕著にみられた。これにより、ZDHHC8 遺伝子が統合失調症の病因と何らかのかたちで関わっている可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症, 22 番染色体, ZDHHC8 遺伝子, 中間表現型, 探索眼球運動

1. 研究開始当初の背景

統合失調症・感受性遺伝子を検索する

多くの研究がなされていた。しかし、一定の見解は得られていなかった。その原因として、統合失調症における病因的異

種性の存在が考えられた。この異種性を除外した感受性遺伝子の検索には、統合失調症の中間表現型を利用する方法が有効と考えられた。

2. 研究の目的

この研究の目的は、統合失調症の疾患感受性遺伝子を検索することである。そのため、有力と思われる候補遺伝子と統合失調症の相関を検討する。これまでに、我々は統合失調症を対象にした連鎖解析や関連研究を施行し、22q11.21-q11.23 が統合失調・感受性領域である可能性が高いことをみいだした (Takahashi et. al. 2004)。

22q11.21-q11.23 近傍には、有望な候補遺伝子、COMT、PRODH、ZDHHC8 (Nature Genetics 2004) などが存在する。よって、今回は、これらの遺伝子を中心に解析する。さらに、これらの遺伝子と中間表現型との関係も調べる。中間表現型としては、統合失調症に特異的で、その遺伝的な側面も反映する探索眼球運動異常を使う。これにより、統合失調症を表現型とした際には見いだせなかった統合失調症と感受性遺伝子の相関関係を見いだせる可能性がある。

3. 研究の方法

【対象】

我々は、統合失調症 205 家系 (中国人家系 : 163、日本人家系 : 42 家系、603 人) の DNA を保管している。これらの中国人家系と日本人家系には探索眼球運動検査も施行しある。これらの対象の遺伝子

を解析した。

【Genotyping】

genotyping には、本学にある Applied Biosystems 7500 Fast リアルタイム PCR を使用した。方法的には TaqMan アッセイで行った。

【遺伝統計学的解析】

相関研究には case-control association study と family-based association study がある。family-based association study では対象に家系を使い、その対象に幾つかの人種が含まれていても相関解析を行うことができる。我々の対象は中国人と日本人で構成されている。よって、今回は family-based association で行う。family-based association 用ソフトのうち、Family-Based Association Test (FBAT) プログラムは、どのような家族構成をもつ対象でも扱える。我々の対象は幾つかの家族構成を含んでいる。よって、今回は FBAT プログラムを使用した。さらに、FBAT は、数値データである中間表現型を使った相関解析も可能である。haplotype mapping と、その視覚化には LocusView と HaploView を使った。

使用したプログラムのアドレスを以下に示す :

FBAT:

<http://www.biostat.harvard.edu/~fbat/default.html>

LocusView:

<http://www.broad.mit.edu/mpg/locusview/>

HaploView:

<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>

4. 研究成果

現在までに、22q11 上の有望な候補遺伝子：ARVCF、COMT、GNB1L、TBX1、ZDHHC8、DGCR2 の genotyping が終了している。また、22q11 上の PRODH も genotyping 中である。さらに、8p12 上の有望な候補遺伝子：NRG1 の genotyping も終了した。

ZDHHC8 遺伝子に関しては統合失調症との相関解析も終了している。その結果、統合失調症と ZDHHC8 遺伝子は相関していなかった。しかし、統合失調症の中間表現型と考えられている探索眼球運動と ZDHHC8 遺伝子が相関していた。統合失調症と ZDHHC8 遺伝子の相関は女性の方が顕著であることが報告されている (Nature Genetics 2004)。よって、上記の結果に加え、我々も性差を含めた検討を行った。その結果、従来の報告どおり、探索眼球運動と ZDHHC8 遺伝子の相関は女性統合失調症患者のいる家系において顕著にみられた。これにより、ZDHHC8 遺伝子が統合失調症の病因と何らかのかたちで関わっている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Kawahara R, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M,

Kojima T: Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia : A large sample study using a newly developed digital computerized system. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 259: 186-94, 2009. 査読有

- ② Takahashi S, Tanabe E, Sakai T, Matsuura, M, Matsushima E, Obayashi S, Kojima, T: The relationship between exploratory eye movement, P300, and reaction time in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 62: 396-403, 2008. 査読有
- ③ Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura, M, Matsushima E, Kojima, T: Impairments of exploratory eye movement in schizophrenic patients and their siblings. Psychiatry Clin Neurosci. 62: 487-493, 2008. 査読有
- ④ Takahashi S, Cui YH, Han YH, Fagerness JA, Galloway B, Shen YC, Kojima T, Uchiyama M, Faraone SV, Tsuang MT: Association of SNPs and haplotypes in APOL1, 2 and 4 with schizophrenia. Schizophr Res. 104: 153-164, 2008. 査読有
- ⑤ Matsukawa Y, Kamei S, Takahashi S, Kojima T, Nagashima M, Matsuura M, Sawada S: Eye movement and random number in NP lupus evaluation. Clin Rheumatol. 27: 237-40, 2008. 査読有

[学会発表] (計 2 件)

- ① Takahashi S, Suzuki M, Matsushima E, Kojima T, Uchiyama M: Exploratory Eye Movement (EEM) Dysfunction as an Endophenotype for Schizophrenia (Workshop: BRAIN IMAGING and PATHOPHYSIOLOGY). 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, Osaka, Japan, 2009.1
- ② Takahashi S, Suzuki M, Matsushima E, Kojima T, Uchiyama M: Exploratory Eye Movement Dysfunction as an Endophenotype for Schizophrenia (Symposium: Novel Biomarkers for Schizophrenia and Depressive Disorders). 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress, Toyama, Japan, 2008.9

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 栄(TAKAHASHI SAKAE)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：70297802

(2)研究分担者

小島 卓也 (KOJIMA TAKUYA)

日本大学・医学部・客員教授

研究者番号：40014203

(3)連携研究者

なし