

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17057

研究課題名（和文）SETD1A遺伝子の稀な変異と日本人統合失調症における発症リスク

研究課題名（英文）Rare SETD1A variants and risk of schizophrenia in a Japanese population

研究代表者

森川 亮（Morikawa, Ryo）

新潟大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：40839198

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症の発症に大きな効果を持つリスク遺伝子として、白人でSETD1A遺伝子が同定された。SETD1A遺伝子が日本人においても統合失調症の発症に大きな効果を持つリスク遺伝子であることを明らかにすることが、本研究の目的である。

SETD1A遺伝子の稀な変異を網羅的に検索するため、症例924サンプルについてタンパク質コード領域をシーケンスし、新規の機能的なミスセンス変異を3個同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により日本人統合失調症の発症に大きな効果を持つ可能性があるSETD1A遺伝子の新規の機能的なミスセンス変異を3つ同定した。今後は、これらの候補リスク変異と統合失調症の関連解析を行い、SETD1A遺伝子が日本人においても統合失調症の発症に大きな効果をもつリスク遺伝子であることを明らかにしたい。

研究成果の概要（英文）：The SETD1A gene was identified as a risk gene for schizophrenia with a large effect in Caucasians. The aim of this study is to assess whether the SETD1A gene is also the risk gene for schizophrenia in a Japanese population.

We sequenced the protein-coding region of SETD1A in 924 patients with schizophrenia to comprehensively search for rare variants in the gene. We identified three rare novel putatively functional missense variants.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の治療は対症療法にとどまっており、その病態解明および根本的治療法の開発は急務である。そのための分子基盤を得るためには、人種を超えて統合失調症の発症に大きな効果をもつリスク遺伝子を同定することが重要である。

統合失調症の発症に大きな効果をもつリスク遺伝子としては、SETD1A 遺伝子が白人で同定されているのみであった (Singh et al., 2016; Takata et al., 2016)。SETD1A 遺伝子は、ヒストンメチル基転移酵素のひとつである SET1 をコードしており (Ernst & Vakoc, 2012)、クロマチン構造の変化を介してエピジェネティックな遺伝子の発現を制御している (Strachan et al., 2015)。SETD1A 遺伝子の変異によりエピジェネティックな遺伝子発現の異常が引き起こされ、最終的には統合失調症の発病に至ると考えられている。

SETD1A 遺伝子が人種を超えて統合失調症の発症に大きな効果をもつリスク遺伝子であるかどうかを明らかにするためには、白人以外の人種での研究が不可欠である。しかし、研究開始当初には日本人の報告がひとつあるのみで、統合失調症との関連は再現されなかった (Kimura et al., 2016)。ただし、この研究のサンプル数は十分ではなく、さらなる研究が必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、SETD1A 遺伝子が人種を超えて統合失調症の発症に大きな効果をもつリスク遺伝子であることを明らかにすることである。

3. 研究の方法

対象は統合失調症患者 924 人 (男性 486 人、平均年齢 41.3 ± 14.2 歳) である。

患者は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) の診断基準に従って、精神科医 2 人以上によって統合失調症と診断された。

SETD1A 遺伝子のタンパク質コード領域をサンガー法によりシーケンスした。シーケンスには、キャピラリーシーケンサー 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystem 社) と、解析用ソフトウェア DNA Sequencing Analysis (Applied Biosystem 社) を用いた。

シーケンスにより検出された変異の中で、以下の変異を候補リスク変異として選択した。

- (1) アレル頻度が 0.001 未満と稀な機能喪失変異 (ナンセンス、フレームシフト、スプライス部位変異)
- (2) 公的データベースに登録されていない新規かつ機能予測ソフトにより有害と予測された機能的なミスセンス変異

公的データベースは GEnome Medical alliance Japan Whole Genome Aggregation (GEM-JWGA)、Human Genetic Variation Database (HGVD)、Genome Aggregation Database (gnomAD) を参照した。

機能予測ソフトとして Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2)、Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT) を用いた。PolyPhen-2 により「probably damaging」と予測され、かつ SIFT により「damaging」と予測された変異を機能的な変異として選択した。

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針や個人情報保護法を遵守し、新潟大学および各共同研究機関の遺伝子倫理審査委員会で承認されている。また、すべての対象者に対して文書による説明を行い、書面で研究参加への同意を得ている。

4. 研究成果

統合失調症患者 924 人の SETD1A 遺伝子シーケンスにより、39 個の変異を同定した (表 1)。そのうち新規の機能的なミスセンス変異は 3 個であった (Ser575Pro、Pro729Leu、Arg1542Trp; 図 1)。なお機能喪失変異は同定されなかった。

表 1. 同定した変異

アミノ酸	アレル頻度			機能予測	
	GEM-J WGA	HGVD	gnomAD	PolyPhen-2	SIFT
Pro13Pro	0.0009	0.0008	0.000009610	-	-
Gln90His	0.002	0.0021	0	Probably damaging	Damaging
Gly197Gly	0.00013	0.0017	0	-	-
Arg218Cys	0.00007	0	0.000004836	Probably damaging	Damaging
Ser221Ser	0.0015	0	0	-	-
Pro228Ala	0.00007	0	0	Benign	Tolerated
Asn239Asn	0.0129	0.0145	0.001191	-	-
Glu455del	0	0	0.0006829	-	-
Ala483Ala	0	0	0	-	-
Ser534Ser	0.0044	0.0041	0.0003673	-	-
Ser575Pro	0	0	0	Probably damaging	Damaging
Pro605Leu	0.0003	0	0.00003138	Possibly damaging	Damaging
Pro605Pro	0	0	0.000006911	-	-
Pro613Pro	0.2368	0.0577	0.01340	-	-
Pro648Gln	0.00007	0	0.000005082	Probably damaging	Damaging
Gly708Ser	0	-	0.00001019	Benign	Tolerated
Ala725Val	0.00027	0.0004	0.000005637	Benign	Damaging
Pro729Leu	0	0	0	Probably damaging	Damaging
Leu732Leu	0.0005	0.0008	0.00002118	-	-
Val764Val	0.0001	0.0004	0.000009902	-	-
Arg770Gln	0.0007	0.0025	0.00003431	Benign	Damaging
Pro786Leu	0	0	0.00001937	Probably damaging	Damaging
Ala879Thr	0.0004	0.0004	0.0002515	Benign	Tolerated
Leu884Leu	0	0	0	-	-
Ser963Ser	0.1590	0.1469	0.01163	-	-
Arg990Gly	0.0005	0.0008	0.0004055	Benign	Damaging
Asp1012Gly	0.0009	0.0008	0	Benign	Tolerated
Ser1055_Ser1058del	0.00006607	0.0004	0.000005316	-	-
Thr1122Met	0.0018	0	0.0001311	Possibly damaging	Damaging
Glu1124Asp	0.0005	0	0.000006564	Possibly damaging	Damaging
Pro1179Ala	0.0006	0	0	Benign	Damaging
Ala1286Ala	0.0150	0.0166	0.001236	-	-
Ile1296Ile	0.0036	0.0021	0.00002042	-	-
Pro1349Pro	0.0038	0.0040	0.00002441	-	-
Arg1358Trp	0.0003	0	0	Possibly damaging	Tolerated
Gly1369_Glu1372del	0.00014	0	0.0003585	-	-
Pro1407Ser	0.0004	0.001	0.00003239	Benign	Tolerated
Arg1542Trp	0	0	0	Probably damaging	Damaging
Lys1569Gln	0.00006691	0	0.0002093	Probably Damaging	Tolerated



図 1. 新規の機能的なミスセンス変異

統合失調症の発症に大きな効果をもつ可能性がある候補リスク変異として、新規の機能的ミスセンス変異 3 個を同定した。今後は、関連解析（症例 5,000、対照 13,800）によって、これらの候補リスク変異と統合失調症との関連を確認する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森川亮、井桁裕文、渡部雄一郎、保谷智史、澁谷雅子、江川純、染矢俊幸
2. 発表標題 統合失調症患者におけるSETD1A遺伝子のシーケンス
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------