

機関番号：12601
 研究種目：若手研究(A)
 研究期間：2008 ～ 2010
 課題番号：20689022
 研究課題名(和文) 精神疾患患者死後脳における体系的遺伝子発現変動のゲノム要因の統合的解析
 研究課題名(英文) Integrative genomic analyses for understanding the systematic gene expression changes in the brains of patients with psychiatric disorders
 研究代表者
 岩本 和也 (KAZUYA IWAMOTO)
 東京大学・医学部附属病院・特任准教授
 研究者番号：40342753

研究成果の概要(和文)：

精神疾患患者死後脳における遺伝子多型、CNV プロファイル、DNA メチレーションプロファイルを取得し、遺伝子発現変動に関連付けた。

研究成果の概要(英文)：

We have profiled single nucleotide polymorphism pattern, copy number variations, and DNA methylation pattern in the postmortem brains of patients with mental disorders. We then linked the genetic/epigenetic variations to gene expression changes in the brain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2010年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
年度			
年度			
総計	18,700,000	5,610,000	24,310,000

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：エピジェネティクス、DNA メチレーション、統合失調症

1. 研究開始当初の背景

二大精神疾患である躁うつ病や統合失調症の発症には、多数の遺伝子群と環境要因の双方が複雑に関与していると考えられている。しかし、これらの疾患では特殊な場合を除き、発症に確実に関与するような遺伝子群は同定されていない。また、環境因子の研究は通常評価が困難である場合が多い。精神疾患の発症をひきおこす、遺伝-環境要因の相互作用は、患者の脳組織における「持続的か

つ体系的な遺伝子発現の変化」として顕れると考えられている。そのような遺伝子発現変化の成因は、遺伝要因であるDNA多型情報と、環境要因の結果である、脳におけるエピジェネティックな状態の情報を関連付けることにより評価できるであろう。このような観点から、申請者らは、精神疾患の病態解明を目的として患者死後脳サンプルを用い、ゲノムワイドな遺伝子発現解析及び、DNAメチル化状態の解析を行ってきた。

一方、近年のゲノム科学の進展により、ヒトゲノム中におけるコピー数多型(copy number variation, CNV)の存在が報告され、ヒトゲノムは従来考えられてきたよりも多型性に富み、動的なものであることが認知され始めている。特に、CNVは一塩基多型(single nucleotide polymorphism, SNP)と共に、近傍に位置する遺伝子発現量に大きな影響を与えることが知られているが、ヒト脳組織における機能的意義や疾患との関わりについてはほとんど検討されていなかった。

2. 研究の目的

本計画では、患者死後脳における網羅的ゲノムDNA多型解析を行い、CNVを含むゲノムDNA多型及びDNAメチル化状態が、遺伝子発現に与えるインパクトを評価する。

3. 研究の方法

精神疾患患者死後脳(前頭葉)由来ゲノムDNA(躁うつ病35、統合失調症35)および健常者35サンプルについて、DNA抽出及び精製処理を行った後、Affymetrix社製SNPアレイを用いて網羅的ゲノムDNA多型情報を取得する。また、Agilent社製のCNVアレイを用い、CNVプロファイルを取得し、各個人ごとにゲノム中におけるCNV候補領域を同定する。DNAメチル化データは、Affymetrix社製プロモータータイリングアレイを用い取得する。SNP、CNV、DNAメチル化候補領域に関して、それぞれ上流下流1Mb以内程度に位置する遺伝子などに関して遺伝子発現量との相関を調べる。

4. 研究成果

4-1. ゲノム多型情報の収集

当初の計画通り、SNP データ、CNV データの収集を行った。raw data に関しては、Stanley Medical Research Institute のデー

タベースに deposit を行った。

4-2. ゲノム修飾情報の収集

プロモータータイリングアレイを用い、患者・健常者合計105例でのメチル化プロファイルの取得を行った。

4-3. SNP と遺伝子発現

SNP ジェノタイプと前頭葉での遺伝子発現パターンとの相関を調べたところ、多くのSNP-遺伝子発現の対応関係を同定した。また、これらの対応関係について RT-PCR 実験を行い、validation 実験を行った。

Welcome Trust 財団が行った双極性障害のゲノムワイド関連研究のデータを用い、今回同定した脳の遺伝子発現に影響を与える SNP との重複を調べたところ、AKAP10 遺伝子および PRKCI 遺伝子における SNP を同定した。

4-4. CNV と遺伝子発現

CNV データを用い SNP と同様、遺伝子発現に与える影響を検討したところ、幾つかのCNV は有意に遺伝子発現に影響を与えていた。しかし、SNP と比べると遺伝子発現に与える影響は限定的であった。また、興味深いことに、CNV のコピー数と遺伝子発現が逆相関している例を多く同定した。

4-5. DNA メチレーションと遺伝子発現

プロモーター領域のメチル化状態と遺伝子発現との関係を調べたところ、高メチル化領域では遺伝子発現の有意な低下が認められた。また、健常者サンプルのみを用いた実験では、メチル化の個人間差異が神経細胞群に特に多いことを見出している。

疾患群でのメチル化差異と遺伝子発現状態の差異に関する論文は投稿準備中である。

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 20 件)

1. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Oldham MC, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Geschwind DH, Kato T. Neurons show distinctive DNA methylation profile and higher interindividual variations compared with non-neurons. *GenomeRes* 2011,21:688-696. 査読有
2. Iwamoto K, Ueda J, Bundo M, Kojima T, Kato T. Survey of the effect of genetic variations on gene expression in human prefrontal cortex and its application to genetics of psychiatric disorders. *Neurosci Res* 2011,70:238-242. 査読有
3. Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Ishigooka J and Kato T. Comprehensive DNA methylation analysis of human peripheral blood leukocytes and lymphoblastoid cell lines. *Epigenetics* 2011,6:508-515. 査読有
4. Kubota M, Kasahara T, Iwamoto K, Komori A, Miyauchi T, Ishiwata M, Kato T. Therapeutic implications of down-regulation of cyclophilin D in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010,13:1355-1368 査読有.
5. Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Ishiwata M, Ueda J, Kakiuchi C, Ishigooka J, Kato T. Effect of mood stabilizers on gene expression in lymphoblastoid cells. *J Neural Transm* 2010,117:155-164. 査読有
6. Bundo M, Iwamoto K, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T. Mutation screening and assessment of the effect of genetic variations on expression and RNA editing of serotonin receptor 2C in the human brain. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010,64:57-61. 査読有
7. Washizuka S, Iwamoto K, Kakiuchi C, Bundo M, Kato T. Expression of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 in the lymphoblastoid cells derived from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Res* 2009,63:199-204. 査読有
8. Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Kazuno AA, Nakano Y, Ishigooka J, Kato T. A 3-bp deletion of mitochondrial DNA tRNA^{Lys} observed in lymphoblastoid cells. *J Hum Genet* 2009,54:612-613 査読有
9. Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, Sasaki T, Kato N, Kato T. Gene expression profiling of major depression and suicide in the prefrontal cortex of postmortem brains. *Neurosci Res* 2008,60:184-191. 査読有
10. Oldham MC, Konopka G, Iwamoto K, Langfelder P, Kato T, Horvath S, Geschwind DH. Functional organization of the transcriptome in human brain. *Nat Neurosci* 2008,11:1271-1282. 査読有
11. Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato

- T. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 2008, 13:429-441. 査読有
12. Iwamoto K, Ueda J, Bundo M, Nakano Y, Kato T. Effect of a functional single nucleotide polymorphism in the 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase gene on the expression of oligodendrocyte-related genes in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008, 62:103-108. 査読有
13. 岩本和也、文東美紀 DNAメチル化研究の最新の動向、分子精神医学 2011, 11:90-93 査読なし
14. 加藤忠史、文東美紀、岩本和也 神経細胞のDNAメチル化、分子精神医学 2011, 11:112-117 査読なし
15. 文東美紀、岩本和也、加藤忠史 セロトニン 2C受容体、生体の科学 2010, 61:394-396 査読なし
16. 文東美紀、岩本和也 気分障害患者の死後脳におけるオミックス研究、Medical Bio 2010, 48:46-51 査読なし
17. 岩本和也、加藤忠史 脳神経系ゲノムの多型性と精神疾患、脳と精神の医学 2009, 20:331-337. 査読なし
18. 岩本和也、加藤忠史 双極性障害のゲノムワイド研究、医学のあゆみ 2009;231:1019-1022. 査読なし
19. 岩本和也、加藤忠史 ゲノム多型の遺伝子発現への影響評価と精神疾患研究、医学のあゆみ 2009, 229:199-201. 査読なし
20. 加藤忠史、岩本和也 精神疾患と epigenetics、細胞工学 2009, 28:567-571. 査読なし
- [学会発表] (計 21 件)
1. Iwamoto K, Kato T. Epigenetics of bipolar disorder, Epigenetics in clinical Medicine (April 4-6, 2011, Stockholm, Sweden)
2. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Kasai K, Kato T. Promoter-wide DNA methylation analysis in neuronal nuclei derived from brains of patients with psychiatric diseases. 60th American Society of Human Genetics (Nov 2-6 2010, Washington DC, USA).
3. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Kasai K, Kato T. Aberrant DNA methylation in neuronal nuclei derived from brains of patients with bipolar disorder. 18th World Congress of Psychiatric Genetics (Oct 3-7 2010, Athens, Greece).
4. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Nakano Y, Oldham MC, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Geschwind DH, Kato T. Comprehensive DNA methylation analysis in the human brain and its application to psychiatric diseases. The 17th World Congress of Psychiatric Genetics (Nov 4-8, Manchester Grand Hyatt, SanDiego)
5. Iwamoto K, Kato T. Exploring the effect

of genetic variations on gene expression in human brain and its application to genetics of bipolar disorder. Symposium on Genome-wide studies of bipolar disorder and mood stabilization. The 16th World Congress of Psychiatric Genetics (Osaka, October 11 - 15, 2008)

6. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Nakano Y, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Kato T, DNA methylation analysis in the human brain: promoter tiling array analysis of neuronal and non-neuronal nuclei. The 16th World Congress of Psychiatric Genetics (Osaka, October 11 - 15, 2008)

7. Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Nakano Y, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Kato T. Epigenetic Analysis in Neuronal and Non-neuronal Cells and its Application for Psychiatric Disease. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 39th Annual Meeting of JSBP. (Toyama 2008, 9/11-9/13)

8. 岩本和也、文東美紀、笠井清登、加藤忠史 「脳ゲノムの多様性と精神疾患」 第 33 回日本生物学的精神医学会 (2011/5/21-22 ホテルグランパシフィック LE DAIBA・東京)

9. 岩本和也、文東美紀、笠井清登、加藤忠史 「エピジェネティック変異と精神疾患」 第 33 回日本分子生物学会・第 83 回日本生化学会 (2010/12/7-10 神戸ポートアイランド・兵庫)

10. 岩本和也 「精神疾患患者由来試料を用いた分子病因およびバイオマーカー探索」

第 18 回日本精神行動遺伝医学会 (2010/9/18 東北大学医学部・宮城)

11. 岩本和也 「精神疾患患者死後脳におけるエピゲノム解析」 第 20 回日本臨床精神薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 (2010/9/15-17 仙台国際センター・宮城)

12. 岩本和也、文東美紀、上田順子、笠井清登、加藤忠史 「精神疾患患者死後脳におけるDNAメチル化変異の探索」 第 29 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 (2010/6/18-19 箱根湯本・神奈川)

13. 岩本和也、文東美紀、上田順子、笠井清登、加藤忠史 「精神疾患患者死後脳前頭葉神経細胞核におけるDNAメチル化解析」 第 4 回エピジェネティクス研究会 (2010/5/28-29 米子市文化ホール・鳥取)

14. 岩本和也、文東美紀、上田順子、中野陽子、足立直樹、鶴飼渉、橋本恵理、齋藤利和、小島俊男、加藤忠史

「ヒト健常者大脳皮質単一神経細胞における染色体構造異常の検出」 第 32 回日本分子生物学会 (2009/12/9-12 パシフィコ横浜・神奈川)

15. 岩本和也 「ヒト神経細胞・非神経細胞における網羅的DNAメチル化解析」 第 3 回エピジェネティクス研究会 (2009/5/22-23 学術総合センター、東京)

16. 岩本和也、文東美紀、上田順子、中野陽子、鶴飼渉、橋本恵理、齋藤利和、加藤忠史 「ヒト脳神経系細胞におけるDNAメチル化解析—全ゲノムメチル化量の定量とメチル化領域の個人間差異の検討—」 第 31

回日本生物学的精神医学会
(2009/4/23-25 京都)

17. 岩本和也、加藤忠史 「ヒト脳神経細胞
におけるDNAメチル化解析と精神疾患研究
への応用について」第5回行動遺伝研究会
(2009/3/12 国立遺伝学研究所、三島)

18. 岩本和也、文東美紀、上田順子、中野
陽子、鶴飼渡、橋本恵理、齋藤利和、加藤
忠史 「DNA methylation analysis of
neuronal and non-neuronal nuclei in the
human prefrontal cortex: promoter tiling
array analysis」第31回日本分子生物学
会・第81回日本生化学会合同大会
(2008/12/9-12 神戸ポートアイランド、兵
庫)

19. 岩本和也、加藤忠史 「ヒト脳遺伝子発
現における遺伝的多型の影響評価と精神疾
患研究への応用」第53回人類遺伝学会
(2008/9/27-29 パシフィコ横浜、神奈川)

20. 岩本和也、文東美紀、加藤忠史 「双極
性障害患者死後脳を用いた遺伝子発現解
析」第27回躁うつ病の薬理・生化学的研
究懇話会 (2008/6/21 箱根)

21. 岩本和也、文東美紀、上田順子、中野
陽子、鶴飼渡、橋本恵理、齋藤利和、加藤
忠史 「DNA methylation analysis in human
neuronal and non-neuronal cells」第2
回エピジェネティクス研究会年会
(2008/5/9-10 東レ総合研修センター、三
島)

[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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等
<http://www.molpsy.com>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
岩本 和也 (KAZUYA IWAMOTO)
東京大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号：40342753

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：