

機関番号：13101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791114

研究課題名（和文）

統合失調症におけるカルシニューリン結合タンパク質1遺伝子の包括的遺伝解析

研究課題名（英文）

Comprehensive genetic analysis of *CABIN1* in schizophrenia

研究代表者

渡部 雄一郎 (WATANABE YUICHIRO)

新潟大学・保健管理センター・講師

研究者番号：90401744

研究成果の概要（和文）：

カルシニューリン結合タンパク質1 (*CABIN1*) 遺伝子は統合失調症の有力な候補遺伝子と考えられている。統合失調症の疾患感受性座位の同定を目的として、*CABIN1* 遺伝子の包括的な遺伝解析を行った。11 のタグ単一塩基多型を用いた症例・対照研究 (595 対 598) および1つのコピー数多様性を用いた症例・対照研究 (626 対 620) を実施したが、有意な関連を認めなかった。本研究の結果から、*CABIN1* 遺伝子が統合失調症の発症脆弱性に関与していないであろうことが示唆された。

成果の概要（英文）：

The gene encoding calcineurin binding protein 1 (*CABIN1*) is a promising candidate gene for schizophrenia. To assess whether *CABIN1* is implicated in vulnerability to schizophrenia, we conducted a case-control association study between *CABIN1* and schizophrenia. The results revealed no evidence of an association between *CABIN1* and schizophrenia using 11 tagging single nucleotide polymorphisms and a copy number variation. Our results suggest that *CABIN1* may not confer increased susceptibility for schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：精神医学

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、関連解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症と染色体 22 番長腕

ゲノムスキャン連鎖研究のメタ解析で染色体 22 番長腕 (22q) は統合失調症の責任領域とされている (Badner & Gershon, 2002; Lewis et al., 2003)。また、22q の微小欠失が原因である 22q11.2 欠損症候群に統合失調症が合併する頻度が高く

(Shprintzen et al., 1992)、22q11.2 の微小欠失は統合失調症のリスクを増大させる (Karayiorgou et al., 1995)。これらのことから 22q は統合失調症の責任領域として重要視されている。

(2) カルシニューリン関連遺伝子と統合失調症

前脳特異的カルシニューリン (*Cn*) ノックアウトマウスは統合失調症様の行動障害を示した (Miyakawa et al., 2003)。また、CN の A サブユニットのガンマ・アイソフォームをコードする *PPP3CC* 遺伝子と統合失調症との関連が繰り返し報告され (Gerber et al., 2003; Liu et al., 2007; Yamada et al., 2007; Horiuchi et al., 2007)、患者死後脳の海馬でその発現が低下していた (Eastwood et al. 2005)。CN に関連する初期成長反応 3 (*EGR3*) 遺伝子は、統合失調症と関連し患者死後脳の背外側前頭前皮質で発現が低下していた (Yamada et al., 2007)。これらのことから CN 関連遺伝子は統合失調症の候補遺伝子として注目されている。

(3) カルシニューリン結合タンパク質 1 (*CABINI*) 遺伝子と統合失調症

CABINI 遺伝子は、22q11.23 に存在し、CN 関連遺伝子であることから、統合失調症の位置的かつ機能的な候補遺伝子である。*CABINI* 遺伝子と統合失調症との間に関連を認めなかったとする報告がなされているが (Fallin et al., 2005)、マーカー数が十分でなく、さらなる研究が必要とされている。

2. 研究の目的

CABINI 遺伝子の包括的な遺伝解析を行い、統合失調症の疾患感受性座位を同定する。

3. 研究の方法

本研究計画は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会の承認を得ている。対象者には本研究計画について十分な説明を行い、研究参加について書面による同意を得た。

(1) タグ塩基多型 (SNP) との関連解析

① 対象

DSM-IV 基準により統合失調症と診断された患者 595 人と精神疾患の既往のない対照者 598 人である。

② タグ SNP 選択

HapMap 日本人データ (#24; マイナー・アレル頻度 0.5%以上) から、*CABINI* 遺伝子およびその上流と下流をカバーするタグ SNP を、 r^2 が 0.8 以上の条件のもと、Tagger プログラム (de Bakker et al., 2005) の pairwise tagging only モードにより選択した。

③ タイピング法

SNP は TaqMan 法によりタイピングした。

④ 単一マーカー解析

Hardy-Weinberg 平衡からの逸脱の有無は、カイ二乗適合度検定により判定した。

患者群と対照群の遺伝型頻度およびアレル頻度の比較にはカイ二乗検定あるいは

Fisher の正確確率検定を用いた。

⑤ 連鎖不平衡解析

連鎖不平衡ブロックは Gabriel の基準により Haploview v4.1 (Barrett et al., 2005) を用いて決定した。

⑥ ハプロタイプ解析

ハプロタイプ頻度の推定および患者群と対照群のハプロタイプ頻度の比較には Haploview v4.1 を用いた。

(2) コピー数多様性 (CNV) との関連解析

① 対象

患者 626 人と対照者 620 人である。

② CNV 解析

先行研究 (Rodríguez-Santiago et al., 2009) により統合失調症患者において同定された *CABINI* 遺伝子のまれな CNV について、TaqMan プロブを用いたリアルタイム PCR 法によりコピー数を判定した。

4. 研究成果

(1) タグ SNP との関連解析

① 単一マーカー解析

HapMap 日本人データから選択された 11 のタグ SNP をタイピングしたが、いずれの SNP も統合失調症との関連を認めなかった (表 1)。

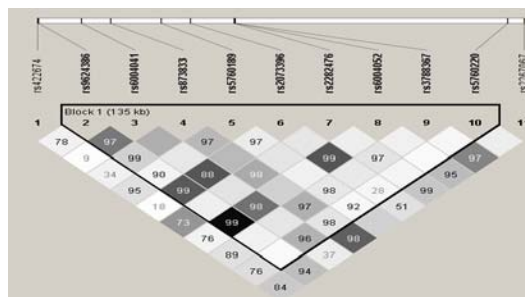
表 1 単一マーカー解析

SNP	<i>p</i>	
	遺伝型	アレル
rs422674	0.453	0.489
rs9624386	0.631	0.809
rs6004041	0.451	0.927
rs873833	0.224	0.364
rs5760189	0.741	0.474
rs2073396	0.784	0.990
rs2282476	0.541	0.710
rs6004052	0.732	0.895
rs3788367	0.496	0.232
rs5760220	0.703	0.831
rs2267067	0.444	0.291

② 連鎖不平衡解析

連鎖不平衡解析を行ったところ、rs9624386 から rs5760220 までの 9 つの SNP からなる連鎖不平衡ブロックが認められた (図 1)。

図1 連鎖不平衡ブロック



③ハプロタイプ解析

この連鎖不平衡ブロックについて、ハプロタイプ解析を行ったが、統合失調症との関連は認められなかった(表2)。

表2 ハプロタイプ解析

ハプロタイプ	患者	対照者	p
CGACAACCC	0.260	0.261	0.949
CGGCACCTC	0.247	0.225	0.199
CGATACCCC	0.215	0.225	0.566
GAGCGCTCC	0.143	0.146	0.823
CAGCACCTC	0.047	0.046	0.945
CAGCGCCTC	0.043	0.043	0.955
CGACACCCC	0.022	0.025	0.550
CGGCGCCCC	0.013	0.018	0.336

(2) CNV との関連解析

コピー数の判定が可能であったサンプル(患者608、対照者601)のコピー数は、いずれも2であった。

(3) 考察

①タグ SNP 解析

先行研究(Fallin et al., 2005)と同じく、本研究でも *CABINI* 遺伝子と統合失調症との間に有意な関連は認められなかった。これらの結果は、*CABINI* 遺伝子が統合失調症の発症脆弱性に関与していないであろうことを示唆している。ただし、効果量の小さな SNP と統合失調症との関連を同定するためには、両研究のサンプル数は十分でない。*CABINI* 遺伝子と統合失調症との関連について明確な結論を得るためには、より大きなサンプル数と十分な数のマーカーを用いたさらなる研究が実施される必要がある。

②CNV 解析

先行研究(Rodríguez-Santiago et al., 2009)により統合失調症患者において同定された *CABINI* 遺伝子のまれな CNV は、われわれの日本人サンプルでは検出されず、この CNV が統合失調症の発症脆弱性に寄与することを支持する結果を得ることはできなかった。しかし、まれな CNV を検出するにはさらに大規模なサンプルを用いた解析を実施する必要がある。

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21件)

- ① Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Someya, T.: A case-control association analysis of *CABINI* with schizophrenia in a Japanese population. *Journal of Human Genetics* 55: 179-181, 2010.
- ② Watanabe, Y., Someya, T., Nawa, H.: Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64: 217-230, 2010.
- ③ Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Someya, T.: A case-control study and meta-analysis of association between a common copy number variation of the *glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1)* gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 124: 236-237, 2010.
- ④ Amagane, H., Watanabe, Y., Kaneko, N., Nunokawa, A., Muratake, T., Ishiguro, H., Arinami, T., Ujike, H., Inada, T., Iwata, N., Kunugi, H., Sasaki, T., Hashimoto, R., Itokawa, M., Ozaki, N., Someya, T.: Failure to find an association between *myosin heavy chain 9, non-muscle (MYH9)* and schizophrenia: a three-stage case-control association study. *Schizophrenia Research* 118: 106-112, 2010.
- ⑤ Nunokawa, A., Watanabe, Y., Kaneko, N., Sugai, T., Yazaki, S., Arinami, T., Ujike, H., Inada, T., Iwata, N., Kunugi, H., Sasaki, T., Itokawa, M., Ozaki, N., Hashimoto, R., Someya, T.: The *dopamine D3 receptor (DRD3)* gene and risk of schizophrenia: case-control studies and an updated meta-analysis. *Schizophrenia Research* 116: 61-67, 2010.
- ⑥ 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 精神疾患. *日本臨床*, 68 (増8): 402-405, 2010.
- ⑦ Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, K., Arinami, T., Ujike, H., Inada, T., Iwata, N., Kunugi, H., Itokawa, M., Otowa, T., Ozaki, N., Someya, T.: A two-stage case-control association study of *PADI2* with schizophrenia. *Journal of Human Genetics* 54: 430-432, 2009.
- ⑧ 渡部雄一郎, 那波宏之, 染矢俊幸: モデル動物を用いた統合失調症病態解析. 脳

と精神の医学, 20: 213-220, 2009.

- ⑨ 渡部雄一郎, 布川綾子, 金子尚史, 那波宏之, 染矢俊幸: 統合失調症とゲノミクス. 臨床精神医学, 38: 1031-1037, 2009.

[学会発表] (計 20 件)

- ① 渡部雄一郎, 天金秀樹, 金子尚史, 布川綾子, 村竹辰之, 石黒浩毅, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 佐々木司, 橋本亮太, 糸川昌成, 尾崎紀夫, 染矢俊幸: ミオシン重鎖 9 遺伝子は統合失調症と関連しない. 第32回日本生物学的精神医学会. 2010年10月9日. リーガロイヤルホテル小倉 (北九州市).
- ② 布川綾子, 渡部雄一郎, 金子尚史, 須貝拓朗, 矢崎沙織, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 佐々木司, 糸川昌成, 尾崎紀夫, 橋本亮太, 染矢俊幸: ドパミンD3受容体遺伝子と統合失調症のリスク. 第32回日本生物学的精神医学会. 2010年10月9日. リーガロイヤルホテル小倉 (北九州市).
- ③ 金子尚史, 渡部雄一郎, 村竹辰之, 布川綾子, 染矢俊幸: 統合失調症多発罹患家系における全ゲノムコピー数多型検索. 第32回日本生物学的精神医学会. 2010年10月9日. リーガロイヤルホテル小倉 (北九州市).
- ④ 渡部雄一郎, 布川綾子, 金子尚史, 染矢俊幸: MYH9 遺伝子と統合失調症との関連解析. 第52回日本神経化学学会大会. 2009年6月22-23日. ホテル天坊 (渋川市).
- ⑤ 布川綾子, 渡部雄一郎, 金子尚史, 須貝拓朗, 染矢俊幸: ドパミンD3受容体遺伝子と統合失調症および前頭葉機能との関連. 第31回日本生物学的精神医学会. 2009年4月25日. 国立京都国際会館 (京都市).
- ⑥ 金子尚史, 渡部雄一郎, 布川綾子, 村竹辰之, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 糸川昌成, 音羽健司, 尾崎紀夫, 染矢俊幸: 二段階サンプルによる関節リウマチ感受性遺伝子と統合失調症との関連研究. 第31回日本生物学的精神医学会. 2009年4月25日. 国立京都国際会館 (京都市).
- ⑦ 渡部雄一郎, 布川綾子, 金子尚史, 染矢俊幸: ペプチジルアルギニンデアミナーゼ 2 (*PADI2*) 遺伝子と統合失調症との関連. 第31回日本生物学的精神医学会. 2009年4月25日. 国立京都国際会館 (京都市).

[図書] (計 2 件)

- ① 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 医学書院. 統合失調症の薬物療法. 臨床精神薬理ハンド

ブック第2版. pp140-157.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 雄一郎 (WATANABE YUICHIRO)
新潟大学・保健管理センター・講師
研究者番号: 90401744

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: