

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791217

研究課題名(和文)統合失調症多発家系における家系内希少変異の探索

研究課題名(英文) Searching for rare variants in families with multiple schizophrenia patients

研究代表者

杉本 流 (SUGIMOTO, RYU)

長崎大学・大学病院・助教

研究者番号：80404276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症多発家系において、その家系内にあるレア変異を全エクソンシーケンスという方法で検出することで疾患原因遺伝子を同定しようとした。今回我々は3家系でこの方法を行い、いずれの家系においても潜在的候補遺伝子を抽出することが出来たが、どの遺伝子が実際に疾患原因なのかまでは、現時点では見極められなかった。今後は、iPS細胞などを利用した機能解析と多数の孤発症例を用いての検証を行い、新規原因遺伝子を同定していく。

研究成果の概要(英文)：Our fundamental aim is to identify new candidate genes for schizophrenia. We performed exome sequencing in several families with multiple patients suffering from schizophrenia and then filtered data obtained from exome sequencing. Subsequently, several rare variants were observed and could be recognized as potential candidate genes. However, it is still unclear whether these rare variants could cause disease. In the future, we will verify whether a number of patients with schizophrenia have variants in those genes and perform functional analysis using disease specific iPS cells.

研究分野：精神分子遺伝学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：臨床精神分子遺伝学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は全世界での罹患率が1%という common disease であり、また多因子疾患であるという側面を持つ。近年、統合失調症の遺伝解析が様々な解析方法で行われ、その結果、共通の一つの遺伝子変異ではなく、多くの遺伝子に散らばっている rare variants が疾患の原因になっていることが解明され、従来の common disease common variant 説に対して common disease rare variant 説が提唱されている。統合失調症の治療法は古典的な薬物療法が主流であり、原因解明とそれに対応した治療法の開発が急務であるにもかかわらず、現時点では統合失調症の遺伝的原因解明には至っておらず、この rare variants 群のネットワークを解明し疾患関連遺伝子群を同定し、新たな治療法を開発することが求められている。

2. 研究の目的

common disease rare variant 説に基づいて、対象を家系内で複数の統合失調症患者を有する家系に絞り、その罹患者、非罹患者のゲノムを比較することによって原因遺伝子を探索する。現在、遺伝子解析技術は飛躍的な進歩を遂げており、短期間でゲノム全体の解析が可能になっているため、今回は全エクソンシーケンスといった方法を用いて研究を行っていく。その結果、原因遺伝子が明らかになれば、将来的にはその遺伝子機能が神経伸長および分化にどのように関与しているかを解析する。これらの結果から、これまで分からなかった治療の標的を同定することが可能となり、新たな治療法の構築を目指すことが出来ると考えている。

3. 研究の方法

各世代に2名以上の患者がいる家系を複数家系収集し、家系内の罹患者、非罹患者の末梢血 10ml から DNA を抽出する。抽出された DNA を用いて、大規模並列シーケンスを行う。全エクソンシーケンスで得られた情報を database SNP と照合し、有用なデータのみを抽出する。更に、罹患者のみに存在し、非罹患者には存在しない疾患因に意義のあるゲノム変化を抽出し、同一家系の他の罹患者、非罹患者の検体において確認作業をおこなう。これらの抽出された rare variants が罹患者集団にみられるかどうかを確認するため、数百名単位の罹患者群、健常者群を用いて、rare variants がみられた遺伝子全体を探索する。

4. 研究成果

当初は10家系を収集する予定であったが、全エクソン解析の予算と、家系内で罹患者、

非罹患者を併せて出来るだけ多くの検体を解析したほうが、より効果的であることが判明したことなどを考慮すると、3家系行うことが限界であった。以下、家系ごとに分けてその結果を報告する。

(1) 第1の家系は水頭症と統合失調症様の精神症状を併せ持つ家系であり(図1)、厳密に言えば統合失調症ではない可能性はあったが、表現型が特殊であったため選択した。家系内から罹患者2名、非罹患者1名を選択し全エクソン解析を行った。罹患者のみにみられる一塩基置換を抽出し、更に同家系内から別の2名(1名は罹患者、もう1名は非罹患者)を加え、3名のエクソン解析から抽出した一塩基置換全てを対象に直接シーケンス法にて確認し、候補を絞った。その結果、候補領域は12箇所、12遺伝子に絞られたが(図2)、現有のサンプルでこれ以上候補を絞る事は難しかったため、今後更に家系内のサンプル収集に努め、解析を進めていく予定である。

図1 家系1)家系図

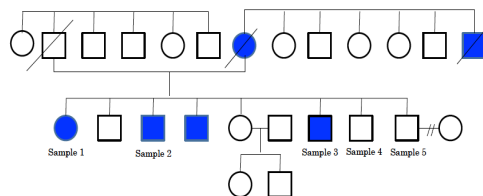
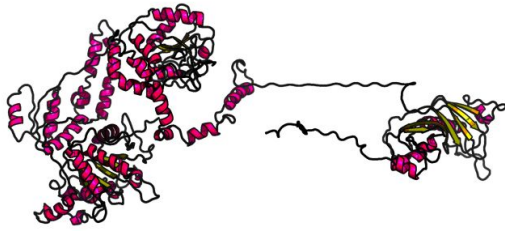


図1. 家系図1)

図2 家系1)の解析結果

遺伝子名	データベース	sample 1	sample 2	sample 3	sample 4	sample 5
遺伝子1	T	T/C	T/C	T/C	T/T	T/T
遺伝子2	T	T/G	T/G	T/G	T/T	T/T
遺伝子3	A	A/T	A/T	A/T	A/A	A/A
遺伝子4	A	A/C	A/C	A/C	A/A	A/A
遺伝子5	A	A/G	G/A	A/G	A/A	A/A
遺伝子6	G	A/G	A/G	A/G	G/G	G/G
遺伝子7	C	C/T	C/T	C/T	C/C	C/C
遺伝子8	C	T/C	T/C	T/C	C/C	C/C
遺伝子9	C	G	C/G	G	C/C	C
遺伝子10	G	A	G/A	A	G/G	G
遺伝子11	G	A	G/A	A	G/G	G
遺伝子12	C	T	C/T	T	C/C	C

図 7 一塩基の違いによってもたらされた変成タンパク質



〔その他〕該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 流 (SUGIMOTO RYU)

長崎大学・医学部・助教

研究者番号：80404276

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1件)

1. Nakano T, Ono S, Yamaguchi J, Sugimoto R, Yamaguchi N, Morimoto Y, Kubo T, Ozawa H, Kurotaki N. Modified electroconvulsive therapy for the treatment of refractory schizophrenia-like psychosis associated with Huntington's disease. J Neurol. 2013 Jan;260(1):312-4. (査読有り)

〔学会発表〕(計4件)

1. 松坂雄亮、加藤慎介、久保達哉、杉本流、黒滝直弘、小澤寛樹. PTSDとの鑑別を要したレビー小体型認知症の一例. 第66回九州精神神経学会. 2013年11月8日. かごしま県民交流センター

2. 小柳幸、田中大三、大橋愛子、杉本流、黒滝直弘、小澤寛樹. 認知症精査のための入院中に初回てんかん発作を来した一例. 第66回九州精神神経学会. 2013年11月8日. かごしま県民交流センター

3. 加藤慎介、久保達哉、杉本流、小澤寛樹. 浸透圧性脳症に起因する一過性の錯乱状態を呈した一例. 第66回九州精神神経学会. 2013年11月8日. かごしま県民交流センター

4. 吉田真太郎、小野慎治、杉本流、黒滝直弘、今村明、小澤寛樹. 統合失調症一卵性双生児不一致例における次世代シーケンサーを用いたゲノム差異の検証. 第65回九州精神神経学会. 2012年10月25日. 別府国際コンベンションセンター

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)