

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860992

研究課題名(和文) インターロイキン1が統合失調症の病態に果たす役割の解明

研究課題名(英文) The role of the Interleukin 1 in pathophysiology of schizophrenia

## 研究代表者

澁谷 雅子 (SHIBUYA, MASAKO)

新潟大学・保健管理センター・講師

研究者番号：70631620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：インターロイキン1(IL1)が統合失調症に果たす役割を解明することを目的として、IL1ベータ(IL1B)遺伝子の詳細解析と最新のメタ解析を実施した。2つの独立サンプル(症例・対照1229、発端者-両親トリオ112)を用いて、12のマーカーについて関連解析を行った。また、rs16944のメタ解析(症例・対照8724、発端者-両親トリオ201)を実施した。いずれの解析においても、IL1B遺伝子と統合失調症との有意な関連は認められなかった。本研究の結果から、IL1B遺伝子は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。

研究成果の概要(英文)：To assess whether the Interleukin 1 beta (IL1) gene confers increased susceptibility to schizophrenia, we conducted case-control and family-based studies and an updated meta-analysis. We tested the association between IL1B and schizophrenia in 1229 case-control and 112 trio samples using 12 markers. We also performed a meta-analysis of rs16944 using a total of 8724 case-control and 201 trio samples. We found no significant associations between any of the 12 markers examined and schizophrenia in either case-control or trio samples. Moreover, our meta-analysis results showed no significant association between rs16944 and schizophrenia. Our results suggest that IL1B does not confer increased susceptibility to schizophrenia.

研究分野：分子精神医学

キーワード：インターロイキン1 統合失調症 関連解析 メタ解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症のサイトカイン仮説

サイトカインとは細胞間の情報を伝達するタンパク質の総称であり、サイトカインのシグナル伝達異常が統合失調症の病態に関与しているとする統合失調症のサイトカイン仮説が提唱されている。

すなわち、統合失調症の環境要因として知られている妊娠母体の感染や周産期の障害によりサイトカインが誘導されるが、サイトカイン産生などに変化を及ぼす機能的な遺伝子変異を有する個体においては、サイトカインのシグナル伝達に異常を生じ、正常な神経発達が阻害され、青年期以降に統合失調症の発症に至ると考えられる。

(2) IL1 遺伝子

IL1 遺伝子 (IL1A, IL1B, IL1RN) に関する最近のメタ解析では、IL1B 遺伝子プロモーター領域多型 rs16944 がヨーロッパ人で統合失調症と関連していたが、アジア人では関連が認められなかった。IL1B 遺伝子と統合失調症に関する先行研究の大多数は小規模のサンプルサイズおよび限られたマーカーを用いて行われており、一致した結果が得られていない。

(3) 末梢血インターロイキン 1 濃度

インターロイキン 1 (IL1) とは、炎症性サイトカインの一種であり、統合失調症における末梢血 IL1 濃度変化に関する報告は複数あるが、IL1 (IL1a, IL1b, IL1RN) を網羅的に測定した研究は無い。また、対象とする統合失調症の病期 (初発、急性再発、慢性期) も異なり、一致した結果が得られていない。

2. 研究の目的

IL1B 遺伝子における統合失調症リスク変異を同定することにより、IL1 が統合失調症に果たす役割を解明する。また、統合失調症の臨床病期に特有の血清 IL1 変化パターンを同定するとともに、血清 IL1 に影響を及ぼす遺伝子変異を同定するために、末梢血 IL1 濃度を測定する。

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) IL1B 遺伝子と統合失調症との関連研究

対象者

精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM-IV) の基準により統合失調症と診断された患者 555 人と、精神疾患の既往のない対照者 674 人、発端者・両親 112 トリオである。

タグー塩基多型

HapMap 日本人データ (#27; マイナー・アレル頻度 0.05% 以上) から、 $r^2$  が 0.8 以上の条件のもと、Tagger プログラムの pairwise tagging only モードにより選択された 8 つのタグー塩基多型の中で、TaqMan プロブの合成が可能であった 6 個を選択した。また先行研究で統合失調症との関連が示されているハプロタイプを構成する 4 つの一塩基多型と、転写に影響を与えることが知られているプロモーター領域にある一塩基多型 1 つを選択して、TaqMan 法により解析した。

稀なミスセンス変異

患者 103 人の DNA サンプルを用いて、IL-1B 遺伝子のタンパク質コード領域を直接シーケンス法によりリシーケンスし、同定された稀なミスセンス変異を TaqMan 法により解析した。

メタ解析

rs16944 についてメタ解析を行った。PubMed で 2013 年 4 月までに発表された論文のうち、'interleukin' と 'schizophrenia' をキーワードとして検索した。また、SZGene データベースで rs16944 に関する論文も検索した

(<http://www.szgene.org/meta.asp?geneID=2>)。

(2) 末梢血 IL1 濃度と統合失調症との関連

統合失調症の臨床病期に特有の血清 IL1 変化パターンを同定するとともに、血清 IL1 に影響を及ぼす遺伝子変異を同定する目的で、抗精神病薬未服薬の初発エピソード 20 名とその対照 20 名、長期服薬の慢性期 100 名とその対照 100 名を目標に、血清サンプルの採取を行った。

4. 研究成果

(1) IL1B 遺伝子と統合失調症との関連研究

患者 103 人のリシーケンスにより、稀なミスセンス変異である rs200401035 (T92I) が検出された。この変異を含む 12 のマーカーについて関連解析を行ったが、いずれも有意な関連を認めなかった (表 1、表 2)。

表 1. IL1B 遺伝子の関連解析 (症例・対照)

一塩基多型	マイナー アレル頻度		P 値
	症例	対照	
rs1143643	0.436	0.436	0.993
rs1143634	0.037	0.039	0.793
rs1143633	0.406	0.408	0.921
rs200401035	0.001	0.003	0.387
rs3136558	0.512	0.499	0.514
rs1143630	0.130	0.136	0.631
rs1143627	0.426	0.438	0.556
rs16944	0.423	0.436	0.537
rs1143623	0.328	0.329	0.959
rs4848306	0.477	0.480	0.872
rs4369864	0.090	0.106	0.175

rs6745746	0.476	0.480	0.867
表 2. IL1B 遺伝子の関連解析 (トリオ)			
一塩基多型	伝達されたアレル		P 値
	メジャー	マイナー	
rs1143643	57	51	0.564
rs1143634	9	10	0.819
rs1143633	57	45	0.235
rs200401035	0	0	-
rs3136558	64	62	0.859
rs1143630	22	29	0.327
rs1143627	53	59	0.571
rs16944	53	61	0.454
rs1143623	42	53	0.259
rs4848306	48	53	0.619
rs4369864	20	14	0.304
rs6745746	46	50	0.683

rs16944 について、メタ解析 (8,724 症例・対照と 201 トリオ) を行ったが、統合失調症との関連を認めなかった (表 3)

表 3. rs16944 と統合失調症のメタ解析

研究名	OR (95%CI)
Tatsumi et al. (1997)	1.00 (0.58-1.72)
Chowdari et al. (2001) (I)	1.19 (0.79-1.70)
Chowdari et al. (2001) (II)	0.77 (0.51-1.17)
Meisenzahl et al. (2001)	0.78 (0.42-1.43)
Zanardini et al. (2003)	0.73 (0.53-1.00)
Papiol et al. (2004)	0.67 (0.44-1.00)
Rosa et al. (2004)	1.58 (0.95-2.64)
Shirts et al. (2006)	0.93 (0.78-1.13)
Hänninen et al. (2008)	0.85 (0.62-1.16)
Betcheva et al. (2009)	1.08 (0.80-1.47)
Fatjó-Vilas et al. (2012)	1.48 (0.81-2.68)
Sasayama et al. (2011)	1.15 (0.99-1.34)
Yoshida et al. (2012) (I)	1.15 (0.98-1.35)
Yoshida et al. (2012) (II)	1.09 (0.94-1.28)
Current study (I)	0.95 (0.81-1.12)
Current study (II)	1.15 (0.80-1.66)
Total	1.03 (0.97-1.10)
East Asian	1.08 (1.00-1.16)
Caucasian	0.92 (0.82-1.03)

### (2) 末梢血 IL1 濃度と統合失調症との関連

現在までに、血清 131 サンプル (慢性期 40、対照 91) 収集したが、目標数に到達しなかった。今後は、サンプルが集まり次第、解析する予定である。

### (3) 考察

IL1B 遺伝子に関して、rs1143633 やプロモータ部位のハプロタイプが統合失調症と関連するという報告があるが (Sasayama et al., 2011; Yoshida et al., 2012)、この変異を含め、統合失調症との有意な関連は認められなかった。

メタ解析では、プロモータ領域多型の rs16944 と統合失調症との関連が示されているもの (Xu and He., 2010)、最近の研究は含まれていない。そこで、rs16944 に関する最新のメタ解析 (8,724 症例・対照と 201 ト

リオ) を行ったが、統合失調症との有意な関連は認められなかった。

患者 103 人の IL-1B 遺伝子のタンパク質コード領域をリシーケンスし、rs200401035 (T92I) を検出した。この変異は、本研究では統合失調症との関連を認めなかったが、機能的な意義をもつ可能性がある。本研究のサンプルサイズは十分でない可能性があり、より大規模なサンプルを用いたさらなる研究が必要である。

### 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 7 件)

- (1) Watanabe Y, Shibuya M, Someya T. : DRD2 Ser311Cys polymorphism and risk of schizophrenia. American Journal of Medical Genetics. Part G, Neuropsychiatric Genetics 168 (3): 224-228, 2015. DOI: 10.1002/ajmg.b.32303. 査読あり
- (2) Watanabe Y, Shibuya M, Nunokawa A, Kaneko N, Igeta H, Egawa J, Someya T, Hishimoto A, Mouri K, Sora I. : A rare MIR138-2 gene variation is associated with schizophrenia in a Japanese population. Psychiatry Research 215(3): 801-802, 2014. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.12.029. 査読あり
- (3) Okazaki S, Watanabe Y, Hishimoto A, Sasada T, Mouri K, Shiroywa K, Eguchi N, Ratta-Apha W, Otsuka I, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Someya T, Shirakawa O, Sora I. : Association analysis of putative cis-acting polymorphisms of interleukin-19 gene with schizophrenia. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry 50: 151-156, 2014. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.006. 査読あり
- (4) Watanabe Y, Shibuya M, Someya T. : The cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene and risk of schizophrenia: meta-analysis of rs3828611 and rs4704591 in East Asian populations. Asian Journal of Psychiatry 7(1): 95-96, 2014. DOI: 10.1016/j.ajp.2013.10.013. 査読あり
- (5) Shibuya M, Watanabe Y, Nunokawa A, Egawa J, Kaneko N, Igeta H, Someya T. : Interleukin 1 beta gene and risk of schizophrenia: detailed case-control and family-based studies and an updated meta-analysis. Human Psychopharmacology 29(1): 31-37, 2014. 査読あり
- (6) Watanabe Y, Iijima Y, Egawa J, Nunokawa A, Kaneko N, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Kunugi H,

Itokawa M, Sasaki T, Ozaki N, Hashimoto R, Shibuya M, Igeta H, Someya T: Replication in a Japanese population that a MIR30E gene variation is associated with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 150(2-3): 596-597, 2013. DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.028. 査読あり

- (7) Egawa J, Nunokawa A, Shibuya M, Watanabe Y, Kaneko N, Igeta H, Someya T: Resequencing and association analysis of MIR137 with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67(4):277-279, 2013. DOI:10.1111/pcn.12047. 査読あり

〔学会発表〕(計9件)

- (1) 澁谷雅子, 渡部雄一郎, 布川綾子, 江川純, 金子尚史, 井桁裕文, 染矢俊幸. インターロイキン1ベータ遺伝子と統合失調症との関連研究. 第36回日本生物学的精神医学会. 2014年9月29日~2014年10月1日 奈良県文化会館(奈良県・奈良市)
- (2) 布川綾子, 渡部雄一郎, 飯嶋良味, 江川純, 金子尚史, 澁谷雅子, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 栃木衛, 功刀浩, 糸川昌成, 尾崎紀夫, 橋本亮太, 染矢俊幸. TPH2 遺伝子と日本人統合失調症との2段階関連解析. 第36回日本生物学的精神医学会. 2014年9月29日~2014年10月1日 奈良県文化会館(奈良県・奈良市)
- (3) 渡部雄一郎, 菱本明豊, 澁谷雅子, 布川綾子, 金子尚史, 井桁裕文, 江川純, 毛利健太郎, 曾良一郎, 染矢俊幸. マイクロRNA138-2 遺伝子の稀な変異と統合失調症との関連. 第36回日本生物学的精神医学会. 2014年9月29日~2014年10月1日 奈良県文化会館(奈良県・奈良市)
- (4) 井上絵美子, 江川純, 布川綾子, 澁谷雅子, 渡部雄一郎, 金子尚史, 井桁裕文, 染矢俊幸. マイクロRNA137 遺伝子のリシーケンスおよび統合失調症との関連解析. 第36回日本生物学的精神医学会. 2014年9月29日~2014年10月1日 奈良県文化会館(奈良県・奈良市)
- (5) 岡崎賢志, 菱本明豊, 渡部雄一郎, ラッターアーパーウォラパット, 毛利健太郎, 白岩恭一, 笹田徹, 江口典臣, 大塚郁夫, 布川綾子, 澁谷雅子, 染矢俊幸, 曾良一郎. 統合失調症と HLA-DRB1\*01 および HLA-DRB1\*04 の遺伝子関連解析. 第36回日本生物学的精神医学会. 2014年9月29日~2014年10月1日 奈良県文化会館(奈良県・奈良市)
- (6) 江川純, 飯嶋良味, 渡部雄一郎, 布川綾子, 金子尚史, 有波忠雄, 氏家寛, 稲田俊也, 岩田仲生, 功刀浩, 糸川昌成, 佐々木司, 尾崎紀夫, 橋本亮太, 澁谷雅子, 井桁裕文, 染矢俊幸. マイクロRNA30E 遺伝子

の稀な変異と統合失調症との関連. 第36回日本生物学的精神医学会. 2014年9月29日~2014年10月1日 奈良県文化会館(奈良県・奈良市)

- (7) Shibuya M, Komi E, Wang R, Kato T, Watanabe Y, Sakai M, Ozaki M, Someya T, Nawa H: Measurement and comparison of serum neuregulin 1 immunoreactivity in control subjects and patients with schizophrenia: An influence of its genetic polymorphism. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013.6.25. Kyoto
- (8) Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Egawa J, Someya T: Supportive evidence for the association between the Gln2Pro polymorphism in the sigma non-opioid intracellular receptor 1 gene and schizophrenia in the Japanese population. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013.6.25. Kyoto
- (9) Nunokawa A, Watanabe Y, Egawa J, Kaneko N, Shibuya M, Someya T: Case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013.6.24. Kyoto

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

澁谷 雅子 (SHIBUYA MASAKO)

新潟大学・保健管理センター・講師

研究者番号: 70631620