

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19726

研究課題名(和文)統合失調症における包括的認知機能の全ゲノム関連解析

研究課題名(英文) Genome-Wide Association Studies of comprehensive cognitive function in Schizophrenia

研究代表者

工藤 紀子 (KUDO, NORIKO)

大阪大学・連合小児発達学研究所・特任研究員

研究者番号：30751151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の認知機能障害に特徴的な分子遺伝機構を解明するために、大阪大学精神医学教室「ヒト脳表現型コンソーシアム」に蓄積された健常者400名のデータにより52種類の認知機能におけるGWASを網羅的に行い、認知機能に関わるSNPの同定を試み、統合失調症患者250名のデータによりreplicationを行った。これらGWASとreplicationの結果のメタアナリシスを行い、記憶に関連する認知機能に関わるSNPを明らかにした。さらに遺伝子ネットワーク解析を行ったところ、認知機能と関わりのあるグルタミン酸レセプターとの関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cognitive impairments are a core feature in schizophrenia. These deficits could serve as effective tools for understanding the genetic architecture of schizophrenia. This study investigated whether genetic variants associated with cognitive impairments aggregate in functional gene networks related to the pathogenesis of schizophrenia. Genome-wide association studies (GWAS) of a range of cognitive phenotypes relevant to schizophrenia were performed in 400 healthy subjects. We attempted to replicate the GWAS data using 250 patients with schizophrenia and performed a meta-analysis of the GWAS finding and the replicated results. Gene-network analysis for genes in close proximity to the replicated variants was also performed. We found that genetic variants related to cognitive trait impairment in schizophrenia are involved in the N-Methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate network.

研究分野：精神神経科学

キーワード：統合失調症 GWAS 認知機能障害 分子遺伝機構

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、生涯罹患率 1%の common disease であり、臨床的にも遺伝的に異種性を示す複雑な精神障害である。家族集積性があり、遺伝率 80%の多因子遺伝性の精神障害である。数十万もの一塩基多型(SNP)を同時に調べる GWAS は、疾患に関わる SNP を同定するための強力な解析手法であり、様々な common disease の遺伝機構を解明するために用いられている。これまでに、統合失調症の GWAS が行われ、*ZNF804A*、*NRGN*、*TCF4* 遺伝子、*MIR137* や MHC 領域にあるいくつかの SNP が同定されている。さらに Psychiatric Genomics Consortium (PGC)により世界中から数十万ものサンプルを集めて行われた最新の大規模 GWAS(Ripke et al., Nature, 2014)では、これらの領域を含む統合失調症に関わる 108 個のゲノム座位が同定されている。

統合失調症のリスクには多数の遺伝子や SNP が関与すると考えられるが、これまでの統合失調症の GWAS では疾患の遺伝機構の一部しか説明できない。そのため、遺伝的な異種性を軽減するために、統合失調症という診断よりも疾患の中核の障害である認知機能などの中間表現型が注目されている。

認知機能障害は、統合失調症の中核の障害であり、社会機能の低下や QOL の低下にも繋がる。また、家族集積性があり遺伝率 30-80%を示すことから、統合失調症と同様に遺伝要因が大きく関わっている。

全てではないが、統合失調症と認知機能障害に共通する遺伝基盤があることが示唆されており、そのため、認知機能の GWAS において同定された SNP は、その認知機能に異常をきたす統合失調症にも関連するとされ、統合失調症のリスク遺伝子の同定に重要な役割を果たすと考えられている。これまでに様々な認知機能の GWAS が行われ、共通する遺伝基盤の存在が示唆されている。

単一施設の数百ほどの比較的少ないサン

プル数では、 $P < 5.0E-8$ の SNP を同定することは難しいことが想定されるが、少ないサンプル数を用いても、同一サンプルにおいて、同時に複数の認知機能の網羅的な GWAS を行い、同定した遺伝子多型近傍の遺伝子のネットワーク解析を行うことで、統合失調症の認知機能障害の病態に関わる遺伝子群ネットワークを検出できるのではないかと考えられる。

2. 研究の目的

認知機能障害は、統合失調症に認められる特徴的な障害である。統合失調症だけでなく認知機能障害も家族集積性を認め、高い遺伝率を示すことから、認知機能障害の分子遺伝機構の解明は、統合失調症の病態解明に繋がると考えられる。これまでに、統合失調症患者以外を対象とした知的機能や実行機能などの認知機能の全ゲノム関連解析(GWAS)がそれぞれ個別に行われているが、疾患の病態解明には至っていない。

そこで本研究は、大阪大学医学部精神医学教室において、これまでに構築された「ヒト脳表現型コンソーシアム」にて蓄積してきた健常者データおよび患者データを用いて、同一サンプルにおいて、同時に複数の認知機能の網羅的な GWAS を行い、同定した遺伝子多型近傍の遺伝子のネットワーク解析を行うことで、統合失調症の認知機能障害に特徴的な分子遺伝機構を解明することを目的とする。

本研究により、統合失調症の新たなリスク遺伝子や遺伝子ネットワークを同定し、その機能を明らかにすることは、統合失調症の病態を解明し、新たな治療薬の開発のための基盤となるとともに、ヒトの脳における表現型に関連する遺伝子ネットワークを見出すことにもなり、臨床的に期待されるだけでなく、脳科学研究としても意義深いものであると考えている。

3. 研究の方法

大阪大学医学部精神医学教室において、これまで構築された「ヒト脳表現型コンソーシアム」にて蓄積してきたデータより、全ゲノムのジェノタイピングが終了した健常者 400 名の認知機能データを用いて、同一サンプルにおける知的機能、記憶機能、注意機能、実行機能、社会認知など、全部で 52 個の認知機能の GWAS を網羅的に行う。単一施設で集められるサンプル数には限界があり、数百のサンプル数では、 $P < 5.0E-8$ といったゲノムワイド有意を満たす SNP を見出すことは難しいと考えられる。そのため、スクリーニングとしては $P < 1.0E-4$ という緩い閾値を設定して SNP を検出する。また、統合失調症患者 250 名を用いて GWAS で検出した SNP の replication を行う。

認知機能検査として、WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale-III)、WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised: ウェクスラー記憶検査)、AVLT (Rey's Auditory Verbal Learning Test)、WCST (Wisconsin Card Sorting Test: ウィスコンシンカードソーティングテスト)、CPT (Continuous performance test)、語流暢性課題、表情認知機能検査を用い、知能、記憶、遂行機能、処理能力、注意・集中力など 52 項目の測定を行う。

これら結果のメタ解析を行い、認知機能に影響を与える SNP を同定する。次に、同定した SNP の 10kb 以内にある遺伝子を選択し、遺伝子ネットワーク解析を行うことで、統合失調症の認知機能に関わる分子遺伝機構を解明する。

4. 研究成果

健常者 400 名のデータを用いて知的機能、記憶機能、注意機能、実行機能、社会認知など 52 種類の認知機能における GWAS を網羅的に行い、認知機能に関わる SNP を同定す

ることを試みた。さらに統合失調症患者 250 名のデータを用いて、GWAS で検出した SNP の replication を行った。

その上で、これら GWAS と replication の結果のメタアナリシスを行ったところ、記憶に関連する認知機能に関わる SNP が明らかとなった。さらに、統合失調症の認知機能障害に特徴的な分子遺伝機構を解明するために、同定した SNP の 10kb 以内にある遺伝子を選択し、遺伝子ネットワーク解析を行ったところ、認知機能と関わりのあるグルタミン酸レセプターとの関連が示唆された。

これらの結果は、認知機能障害に関わる分子遺伝機構の解明につながるものであり、今後の統合失調症の病態解明と統合失調症の新たな治療薬の開発に大いに貢献することが期待される。

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 1 件)

Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Ymamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger D, Takeda M. Glutamate networks implicate cognitive impairments in Schizophrenia: Genome-Wide Association Studies of 52 cognitive phenotypes. Schizophrenia Bulletin, 査読有, 41, 2015, 909-918.

[学会発表](計 2 件)

工藤紀子 他、統合失調症の認知機能障害測定法及び治療プロトコルの開発-個別化医療とバイオタイプ診断体系に向けて-、平成 28 年度 AMED 脳と心の研究課進捗報告会、2016 年 11 月 9 日、東京

山森英長、石間環、工藤紀子他、統合失調症における血漿中 sTNFR2・MMP-9 と臨床症状・認知機能との関わり、第 38 回日本生物学的精神医学会、2016 年 9 月 8 日、福岡

6 . 研究組織

(1)研究代表者

工藤 紀子 (KUDO, Noriko)

大阪大学・大学院連合小児発達学研究科・
招へい研究員

研究者番号 : 30751151

(4)研究協力者

橋本 亮太 (HASHIMOTO Ryota)

大阪大学・大学院連合小児発達学研究科・
医学系研究科・准教授

研究者番号 : 10370983