様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　２ 月 １６ 日現在

機関番号：３３９１６
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｈ０４２５１

研究課題名（和文）統合失調症と関連・因果関係のある要因の同定ー遺伝子関連・遺伝的相関・因果関係解析

研究課題名（英文）Identification of "associated/causal" genetic factors for schizophrenia

研究代表者
池田　匡志（Ikeda, Masashi）

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：６０４２４９３３

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　13,100,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症（SCZ）の全ゲノム関連解析（GWAS）は、有望な疾患感受性遺伝子同定を可能にした。また、非精神疾患との遺伝的相関や因果関係確認のためメンデリアンランダム化（MR）解析が実施され、新たな疾患概念構築に寄与している。
本研究では、日本人SCZのGWASを実施するとともに、日本人の非精神疾患GWASを利用した遺伝的相関解析およびMR解析を実施した。また、他民族のデータも利用しサンプル数を最大化した結果を創出し、4個の新規感受性遺伝子と、SCZとBMI、脂質代謝形質との遺伝的相関を同定した。ただし、その因果関係は明白ではなく、今後のさらなる解析が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義
統合失調症の新規感受性遺伝子同定は、新たなゲノム創薬につながる重要な発見であり、今後の機能解析が望まれる。
また、遺伝的相関解析示された統合失調症とBMIや脂質代謝異常は、古くから知られた関係性である。特にBMIでは、統合失調症ー痩せ型というクレッチマーの体型論など古くから知られている一方、最近では肥満が重要な課題となっている。しかし、本結果が示す結果は、クレッチマーが提案したものと一致し、統合失調症ー肥満の関係性は後天的なもの、すなわち抗精神病薬の副作用による結果という蓋然性が高いことが考えられる。このことは、統合失調症患者＝肥満というスティグマを減少させる重要な結果である。

研究成果の概要（英文）：Genome-wide association studies (GWASs) of schizophrenia enables to provide important and impressive findings for the susceptibility genes. Furthermore, genetic correlation analysis under the polygenic model and mendelian randomisation (MR) analyses, which examines the causality, have contributed new diagnostic model for schizophrenia.
In this study, we conducted (1) GWAS of schizophrenia in the Japanese population and (2) genetic correlation/MR analyses using this new data. Also we merged the data from other population to enhance the statistical power. In the GWAS, we detected 4 novel susceptibility genes for schizophrenia in East Asia. Furthermore, we found a significant correlation between schizophrenia and BMI/lipid-related traits. However, as the causalities are not obvious between them, further study will be essential.

研究分野：精神科遺伝学

キーワード：統合失調症　全ゲノム関連研究　遺伝的相関

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

統合失調症の病態生理に遺伝要因が深く関与していることは、疫学的研究から明白であり、遺伝子関連解析が重要なツールと位置づけられている。実際、50-100 万個の一塩基多型（SNP）を用いた全ゲノム関連解析（GWAS）が数多く施行され、革新的成果を示している。特に最近では、サンプル数を増やす目的で行われている GWAS のメタ解析である"メガ解析"が実施され、飛躍的な数の疾患感受性遺伝子が同定されている。2014 年には、統合失調症と関連する領域は、108 個（そのうち新規 80 領域）が統計的有意($P<5\times10^{-8}$)であると報告され（Psychiatric GWAS Consortium, 2014, Nature)、過去に無い驚異的なペースでのリスク同定と言える。

統計学的観点から考えると、これら疾患感受性遺伝子は統合失調症と関連する蓋然性は高い。さらに、個々の遺伝子多型のみではなく、GWAS で決定された数万～十万個の SNPs 全体で遺伝的相関（genetic correlation）を検討する方法も開発され、サンプル間の「関連」共通性を検討する方法論として定着している（e.g. LD score regression)。

ただし、「関連」は「原因」すなわち「因果関係」を意味するものではない。あくまで「その遺伝子が統合失調症の発症に関係があることを示す」のみであり、その原因となる異常は別の因子にあり、例えばその脆弱性を増強するような遺伝子なのかもしれない。従って、統合失調症の根本的な治療法の開発を目指す上では、因果関係にある遺伝子・環境因子を同定することが必要不可欠である。

しかしながら、現在までに行われている主要方法論（例えば上述の症例対照研究）では、因果関係を明示するものではないため、新たな方法論の開発が望まれていた。こうした中、遺伝統計学的手法を駆使し、この疑問に答えようとするアプローチが開発されてきており、特に、最も遺伝統計学的に適当な方法論として、メンデリアンランダム化解析がコンセンサスを得ている。この方法論は、

(A)　　因果関係を調べるためには、無作為化（ランダム化）試験を行うしか無い
(B)　　しかし、複雑疾患の発症に関するランダム化は疫学的には不可能

という前提の元、「遺伝子多型は、メンデルの分離・独立の法則により受精時にランダム化される」ことをヒントとし、GWAS を含む遺伝子関連解析で統合失調症とは別の独立した形質（例えば CRP）を「確実に」規定する遺伝子多型（SNP など）に着目し（そしてその遺伝子多型はタンパク質の多寡などに影響し、長年に渡って介入し続ける)、そのアウトカムとして遺伝子毎の統合失調症の発症率の差をみることでその独立した形質が統合失調症と因果関係にあるかを調べる方法論である。

２．研究の目的

本研究では、
（１）　日本人統合失調症 GWAS 結果の独立した追試研究を完成させる。さらに、東アジアの統合失調症データ（PGC East Asia, Nature Genetics, 2019）を加えたメタ解析を行うことで東アジア人統合失調症感受性遺伝子多型を同定する。
また、様々な疾患やその他連続量の形質を対象とした QTL （量的形質）GWAS の結果を基盤として、
（２）　上記（１）を含むアジア人データ、および白人データを用いた遺伝的相関（genetic correlation)を検討し、包括的な SNP を用いた量的形質と統合失調症の関連を検討する。
（３）　（２）で有意となった形質については、メンデリアンランダム化解析を施行し、探索的に統合失調症発症の「原因」となりうる分子を選出する。

３．研究の方法

（１）日本人 GWAS をおよび追試ー1940 人の日本人統合失調症と 7408 人のコントロールを用いた GWAS（JPN_SCZ）で得られたトップ SNP（$<1\times10^{-4}$）を、独立した 4071 人の日本人統合失調症と 54479 人のコントロールで追試を行った。GWAS では、OmniExpress/OmniExpress Exome chips を、追試では HiSeq2500 を用いたカスタムタイピングを行った。
また、東アジア人データとして、PGC East Asia (Nat Genet, 2019)の結果とのメタ解析を実施した（"JPN_SCZ+PGC East Asia"）。

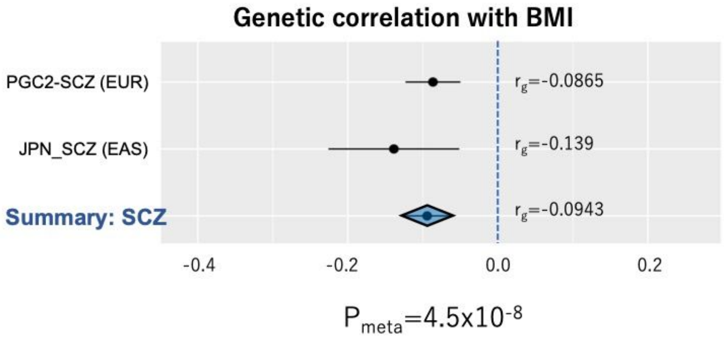
（２）遺伝的相関解析ー上記（１）の東アジアの統合失調症データ（"JPN_SCZ+PGC East Asia"）と、日本人の非精神疾患 GWAS データ（Biobank Japan）との遺伝的相関を LD Score Regression を用いて評価した。また、白人データとして、PGC 統合失調症（Psychiatric GWAS Consortium, 2014, Nature）と UK Biobank の非精神疾患 GWAS をデータとの遺伝的相関も同時に評価を行った。それらを用い、東アジアー白人の結果のメタ解析を実施し、最終結果とした。

（３）メンデリアンランダム化解析ー上記（２）で有意となった形質について、GSMR ソフトウェアを用いてメンデリアンランダム化解析を実施した。

４．研究成果

（１）日本人 GWAS をおよび追試
本 GWAS では、日本人独自の疾患感受性遺伝子として、新規３遺伝子が同定された（Ikeda et al. 2018, Schizophre Bull）。また、PGC East Asia とのメタ解析では、１個の新規感受性遺伝子が同定された。これらの機能と統合失調症との関連は未だはっきりしないが、今後のゲノム創薬開発のための足がかりとなりうる知見と言える。

（２）遺伝的相関解析
日本人データと白人データを用いたメタ解析から得られたもので、最も有意な相関は、統合失調症と BMI であった（図）。すなわち、統合失調症とやせ型が遺伝的相関を示したこととなる（r_g=-0.0943, P=4.5x10^{-8}: Ikeda et al. Psychol Med, 2018)。この事実は極めて興味深い。というのも、古くから精神疾患を診断する補助として体型に興味が持たれ、多くの仮説が提唱されている。例えば、統合失調症とやせ型、双極性障害と肥満型に関係がありそうだ、という仮説がよく知られており、２０世紀前半には、有名なドイツの精神科医であるクレッチマーや、アメリカの心理学者であるシェルドンらがこの体型仮説を提唱した。しかしそれらは、精神医学分野では教科書にも必ず登場するほどその歴史的業績ではあるが、科学的根拠は乏しいため、実臨床に応用されることはほとんどない。
すなわち、本結果はクレッチマーらが提唱した結果を支持し、精神医学の教科書に載っているが、多くの精神科医は使用していない「歴史的な仮説」が、遺伝学的な解析で追試されたこととなる。
また、臨床的に統合失調症患者は、肥満との関係性が強く警鐘が鳴らされているが、少なくとも遺伝学的には「やせ傾向」と関係する可能性が高く、現在問題視されている肥満は、後天的な要因と関係する可能性を示唆する。この事実は、統合失調症＝肥満というスティグマを脱却する科学的エビデンスとなりうる。



その他、統合失調症は、HDL コレステロール/総コレステロールと弱く正の相関を示していた(P<5x10^{-3})。ただし、この有意水準は確定的なものとは言えず、サンプル数を増加した後はっきりした結果が得られるため、さらなる追試が必要と考えられる。

（３）メンデリアンランダム化解析
上記 BMI や、脂質関連形質と統合失調症には、メンデリアンランダム化解析における「因果関係」は同定できていない。この理由として、これら形質と強く関連する遺伝子多型が検出力不足により個数が少ない中で（すなわちこれら形質の GWAS 自体の検出力不足）、メンデリアンランダム化解析を実施したために、本解析においても検出力が不足し、因果関係を証明できなかった可能性がある。こちらもさらなるサンプル数を追加した解析が必須である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計9件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Ikeda Masashi、Mushiroda Taisei	４．巻 5
２．論文標題 The genetics of antipsychotic response in schizophrenia	５．発行年 2018年
３．雑誌名 The Lancet Psychiatry	６．最初と最後の頁 291～292
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/S2215-0366(18)30064-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

１．著者名 Kanai Masahiro、Akiyama Masato、Takahashi Atsushi、Matoba Nana、Momozawa Yukihide、Ikeda Masashi、Iwata Nakao、Ikegawa Shiro、Hirata Makoto、Matsuda Koichi、Kubo Michiaki、Okada Yukinori、Kamatani Yoichiro	４．巻 50
２．論文標題 Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Nature Genetics	６．最初と最後の頁 390～400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41588-018-0047-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

１．著者名 Suzuki Ken、Akiyama Masato、Ishigaki Kazuyoshi、Kanai Masahiro、Hosoe Jun、Shojima Nobuhiro、Hozawa Atsushi、Kadota Aya、Kuriki Kiyonori、Naito Mariko、Tanno Kozo、Ishigaki Yasushi、Hirata Makoto、Matsuda Koichi、Iwata Nakao、Ikeda Masashi、et al.	４．巻 51
２．論文標題 Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Nature Genetics	６．最初と最後の頁 379～386
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41588-018-0332-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

１．著者名 Ikeda Masashi、Takahashi Atsushi、et al.	４．巻 45
２．論文標題 Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Schizophrenia Bulletin	６．最初と最後の頁 824～834
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/schbul/sby140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1．著者名 Ikeda M, Saito T, Kondo K, Iwata, N.	4．巻 72
2．論文標題 Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6．最初と最後の頁 52-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1．著者名 Ikeda Masashi、Tanaka Satoshi、Saito Takeo、Ozaki Norio、Kamatani Yoichiro、Iwata Nakao	4．巻 in press
2．論文標題 Re-evaluating classical body type theories: genetic correlation between psychiatric disorders and body mass index	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Psychological Medicine	6．最初と最後の頁 1～4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0033291718000685	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Lam Max、Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium、Chen Chia-Yen、Li Zhiqiang、Martin Alicia R.、Bryois Julien、Ma Xixian、Gaspar Helena、Ikeda Masashi、et al.	4．巻 51
2．論文標題 Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Nature Genetics	6．最初と最後の頁 1670～1678
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41588-019-0512-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Taniguchi Satoru、Ninomiya Kohei、Kushima Itaru、Saito Takeo、Shimasaki Ayu、Sakusabe Takaya、Momozawa Yukihide、Kubo Michiaki、Kamatani Yoichiro、Ozaki Norio、Ikeda Masashi、Iwata Nakao	4．巻 74
2．論文標題 Polygenic risk scores in schizophrenia with clinically significant copy number variants	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6．最初と最後の頁 35～39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

１．著者名 Saito Takeo、Ikeda Masashi、Mushiroda Taisei、Iwata Nakao、Clozapine Pharmacogenomics Consortium of Japan (CPC-J)	４．巻 54(5)
２．論文標題 Human leukocyte antigen DRB1*04:05 and clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Australian & New Zealand Journal of Psychiatry	６．最初と最後の頁 545-546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0004867419900296	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計9件（うち招待講演　9件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 池田匡志
２．発表標題 遺伝子からみた精神疾患・免疫
３．学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会 合同年（招待講演）
４．発表年 2018年～2019年

１．発表者名 池田匡志
２．発表標題 Pharmacogenomics in Psychiatry
３．学会等名 World Fedeartion Scoiety of Biological Psychiatry（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2018年～2019年

１．発表者名 池田匡志
２．発表標題 精神疾患のゲノム研究
３．学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会（招待講演）
４．発表年 2018年～2019年

１．発表者名
池田匡志

２．発表標題
SNP/CNV 一塩基多型・コピー数変異

３．学会等名
日本精神神経学会（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
池田匡志

２．発表標題
若手研究者育成プログラム

３．学会等名
日本生物学的精神医学会（招待講演）

４．発表年
2017年

１．発表者名
池田匡志

２．発表標題
気分障害（気分症）のゲノム研究

３．学会等名
日本精神神経学会（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名
池田匡志

２．発表標題
この10年のGWASに　よって明らかとなった視点

３．学会等名
日本生物学的精神医学会（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名 池田匡志
２．発表標題 Precision Medicineに向けた精神科薬理遺伝の現状~研究成果と臨床のギャップ
３．学会等名 日本臨床精神薬理学会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 池田匡志
２．発表標題 精神疾患のPrecision Medicine臨床に基づいたゲノム研究で見えてくるもの
３．学会等名 日本臨床薬理学会（招待講演）
４．発表年 2019年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
連携研究者	岩田　仲生 (Iwata Nakao) (60312112)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
連携研究者	鎌谷　洋一郎 (Kamatani Yoichiro) (00720880)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻メディカルサイエンス講座・教授 (12601)	