

平成 30 年 5 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15559

研究課題名(和文) コモンマーモセットのゲノム解析による精神疾患モデル霊長類の同定

研究課題名(英文) Genomic analysis of Common marmosets and identification of primate models for psychiatric disorders

研究代表者

尾崎 紀夫(Ozaki, Norio)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40281480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患の発症メカニズムを明らかにするためには、病態を反映したモデル動物の樹立が不可欠である。霊長類に属するコモンマーモセットは、脳の高次機能がヒトに比較的近く、モデル動物としての有用性が高い。本研究では、マーモセットを対象にゲノム解析を行い、精神疾患の発症リスクに関連するゲノムコピー数変異(CNV)を持つ個体の同定とその表現型解析を企図した。47個体を解析した結果、1個体で16番染色体の8.4メガベースの大規模欠失を同定した。このサイズのCNVは、ヒトにおいて精神疾患や神経発達症と関連する可能性がある。しかし、本個体の表現型情報は得られず、それ以上の検討はできなかった。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the etiology of psychiatric disorders, it is critical to establish appropriate animal models reflecting their pathogenesis. Common marmosets (*Callithrix jacchus*) have advantages as animal models for psychiatric disorders because the higher function of their brain is similar to that of humans. In this study, we performed genomic analysis of marmosets and aimed to identify pathogenic copy number variations (CNVs) associated the risk of psychiatric disorders, and to examine phenotypes of individuals with these CNVs. As a result of the analysis of 47 marmoset individuals, we identified a very large deletion (8.4 Mb) at chromosome 16 in one individual. CNVs of this size may be associated with the risk of psychiatric disorders in humans. However, we could not do any further examination because phenotype data for this individual was not available.

研究分野：精神疾患

キーワード：コモンマーモセット CNV 精神疾患

1. 研究開始当初の背景

精神疾患の有病率は高く、その社会的負担は極めて大きい。しかし、脳という複雑な臓器の解析が難しいため、精神疾患の病態は未だ不明な点が多く、客観的な診断法や真に有効な治療法の開発は遅れている。この状態を打開するためには、精神疾患の分子病態を反映したモデル動物の樹立が不可欠である。

精神疾患、とくに統合失調症、自閉スペクトラム症 (ASD)、双極性障害の発症には遺伝的要因が強く関与する。近年、精神疾患発症に強い影響を与える頻度の稀な (<1%) ゲノムコピー数変異 (copy number variation: CNV) が同定されつつある。CNV は染色体領域の 1 kb 以上にわたる欠失・重複を指し、遺伝子のコピー数変化を介して機能に影響を与える。申請者も、統合失調症、ASD、双極性障害の CNV 解析から、各 9%、10%、5.6% の患者に病的意義をもつ CNV を同定している。

我々は、CNV を起こしやすいゲノム構造、segmental duplication の箇所にヒトと霊長類では類似性がある点に着目し、患者 CNV 解析の知見に基づき、精神疾患の霊長類モデルを見出すため、ニホンザル 300 頭を対象に CNV 解析を実施し、精神疾患関連 CNV を複数の個体で同定した。その 1 つ、ABCA13 欠失をもつ個体は社会行動の問題やミラーニューロンの障害などの特徴を示したが、本 ABCA13 遺伝子は近年のゲノム解析から統合失調症を含む複数の精神疾患との関連が報告されている (Sci Adv. 2016 Sep 21;2(9):e1600558.)。この結果は、精神疾患関連 CNV をもつ霊長類動物がモデル動物として高い妥当性を持つ可能性を示している。

以上の霊長類モデル探索をさらに進展させるため、家族性、社会行動、音声コミュニケーションにおいてヒトとの類似性が高く、繁殖効率が高く、個体の大きさも実験環境に適した霊長類であるコモンマーモセット (Callithrix jacchus) を対象に CNV 解析を実施し、精神疾患のモデルとなる個体を見出すことを企図した。

2. 研究の目的

コモンマーモセットの全ゲノム CNV 解析を実施し、患者 CNV データセットと比較することで精神疾患関連 CNV を有するマーモセットを同定する。そのうえで、その個体の行動・認知特性、脳構造を含む表現型を確認する。同 CNV をもつ精神疾患患者の表現型も確認し、両者に共通の表現型を見出し、精神疾患モデルマーモセットの妥当性を検証する。

3. 研究の方法

(1) コモンマーモセットゲノムの収集
マーモセット 47 頭からゲノムを収集し、CNV 解析に使用した。ヒト精神疾患に関連した行動的特徴を有する個体を優先して解析した。なお、マーモセットの血液細胞はキメラ (生物の一個体内に別個体の細胞が混入すること) であるため、皮膚細胞を培養した上で、解析に十分な量のゲノムを得た。

なお、ゲノムサンプルは理化学研究所の一戸紀孝博士から提供を受けた。

(2) 全ゲノム CNV 解析

コモンマーモセット 50 頭の全ゲノム CNV 解析を高解像度解析が可能な array comparative genomic hybridization (アレイ CGH) を用い実施した。Nexus Copy Number software v7.5 によって CNV を同定した後、quality control (QC) を実施して、精度の高い CNV データを得た。そのうえで CNV データセットに遺伝子アノテーションを付与した。

以上の後、ヒトの全ゲノム CNV データセット (統合失調症、ASD、双極性障害の患者 CNV を含む) と比較検討し、同定したマーモセット CNV の中から精神疾患関連 CNV を抽出した。

4. 研究成果

コモンマーモセットを対象に、高解像度解析が可能な array comparative genomic hybridization (アレイ CGH) を用いてゲノムコピー数変異 (CNV) 解析を実施し、精神疾

最後に、16 番染色体の大規模欠失をもつマナーモセットの表現解析に関しては、本個体へのアクセスが難しく、現時点までに行動情報や脳画像などの臨床表現型データを得ることはできなかった。したがって、表現型の解析については今後の検討課題とする。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)(すべて査読付)

1. Kimura H, Kushima I, Yohimi A, Aleksic B, Ozaki N. Copy number variant in the region of adenosine kinase (ADK) and its possible contribution to schizophrenia susceptibility. *Int J Neuropsychopharmacol*. in press.
2. Yu Y, Lin Y, Takasaki Y, Wang C, Kimura H, Xing J, Ishizuka K, Toyama M, Kushima I, Mori D, Arioka Y, Uno Y, Shiino T, Nakamura Y, Okada T, Morikawa M, Ikeda M, Iwata N, Okahisa Y, Takaki M, Sakamoto S, Someya T, Egawa J, Usami M, Kodaira M, Yoshimi A, Oya-Ito T, Aleksic B, Ohno K, Ozaki N. Rare loss of function mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility. *Transl Psychiatry*. 2018;8:12.
3. Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, Kimura H, Iwayama Y, Inada T, Okahisa Y, Egawa J, Usami M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Aleksic B, Mori D, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1184.
4. Kimura H, Fujita Y, Kawabata T, Ishizuka K, Wang C, Iwayama Y, Okahisa Y, Kushima I, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Inada T, Branko A, Mori D, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. A novel rare variant R292H in RTN4R affects growth cone formation and possibly contributes to schizophrenia susceptibility. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1214.
5. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A,

Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*. 2017;22:430-440.

6. Yoshida, K., Go, Y., Kushima, I., Toyoda, A., Fujiyama, A., Imai, H., Saito, N., Iriki, A., Ozaki, N., Isoda, M., Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque. *Science advances* 2016: 2.9 e1600558.

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 尾崎紀夫: 精神障害の遺伝学. 人類遺伝学会: やっぱり聞いちゃう遺伝医学, 2018 年 11 月 17 日, 神戸
2. 尾崎紀夫: 当事者・家族のニーズに答える研究成果を目指して: 精神医学研究・教育と精神医療を繋ぐ. 精神神経学会会長講演, 2017 年 6 月 28 日, 名古屋
3. 尾崎紀夫: 統合失調症と自閉スペクトラム症発症に関わる rare variants 探索から分子病態解明へ. 生物精神・神経精神薬理学会: シンポジウム: 遺伝子点変異による精神神経疾患の発症機構解明, 2017 年 9 月 28 日, 名古屋
4. 尾崎紀夫, 統合失調症前駆状態と自閉スペクトラム症の関係性を考える: 症候と病態, 第 20 回日本精神保健・予防学会学術集会 - 特別シンポジウム「ARMS と発達障害の類似と相違」, 2016 年 11 月 12 日, 京王プラザホテル(東京都新宿区)
5. 尾崎紀夫, 自閉スペクトラム症の診断と病態 (教育シンポジウム 神経化学学会会員のための精神疾患教育講座), 第 38 回日本生物学的精神医学会, 2016 年 09 月 08 日, 福岡国際会議場(福岡県福岡市)
6. 尾崎紀夫, The dysfunction of neurodevelopmental genes, NDE1 and RELN in schizophrenia revealed by the common disease-rare variant hypothesis, 第 39 回日本神経科学大会, 2016 年 07 月 20 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
7. 尾崎紀夫, 自閉スペクトラム症ゲノム解析研究の現状と方向性, 第 112 回日本精神神経学会(研究推進委員会シンポ; 精神医学研究推進のために必要なこと), 2016 年 06 月 02 日, 幕張メッセ(千葉県千葉市)
8. 尾崎紀夫, 自閉スペクトラム症 診断上の留意点と発症メカニズムについて, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016 年 05 月 20 日, 神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎 紀夫 (OZAKI, Norio)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40281480