

平成 22 年 5 月 26 日現在

研究種目：基盤研究(A)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19209040  
 研究課題名（和文）機能性精神疾患の全ゲノム関連解析データに基づく基底分子カスケードの探索  
 研究課題名（英文） Whole genome association study of functional psychoses

研究代表者  
 吉川 武男 (Yoshikawa Takeo)  
 独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・チームリーダー  
 研究者番号：30249958

## 研究成果の概要（和文）：

機能性精神疾患として統合失調症と双極性障害を対象とした。統合失調症に関しては、第1次ゲノムスキャンで10万SNP（一塩基多型）を家系サンプルを用いて関連を調べ、有意であったSNPをケース・コントロールサンプルで関連を追跡した。さらに第3段階では、中国人統合失調症家系サンプルを用いて関連を確認した。日本人統合失調症では、複数のGABA系遺伝子の関与が検出されたのは興味深い。

双極性障害でも10万SNPを解析し、データは論文化し、かつ当研究室のサーバーを用いて全世界に公開した。

## 研究成果の概要（英文）：

We performed whole genome association study of schizophrenia and bipolar disorder. For schizophrenia, we examined 100K SNPs (single nucleotide polymorphisms) using trio samples in the first stage, and in the second stage we used case-control samples. In the final stage, we examined Chinese quad samples. It is of note that in Japanese population, multiple GABAergic genes showed association with schizophrenia. For bipolar disorder, we examined 100K SNPs using case-control samples. We have published the data and made it open to public via an in house server.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	14,600,000	4,380,000	18,980,000
2008年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
2009年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
総計	34,600,000	10,380,000	44,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 ・精神薬理学

キーワード：ゲノムワイド関連解析、統合失調症、躁うつ病、アフィメトリックス 100K SNP チップ、階層化、主成分分析、GABA

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、人口の約1%という罹患率の高さと1兆円の年間国民医療費が費やさ

れているという患者・家族・社会的損失の大きさとから、原因究明・治療法の改善に対する社会・経済的要請は非常に高い。統合失調症は高血圧・

糖尿病・アレルギー性疾患などと同じように複数の疾患感受性遺伝子の相互作用と環境因子により生じる複雑遺伝疾患であると考えられているが、統合失調症の脆弱性に関与する遺伝的要因については、凡そ80%という高い遺伝率にも関わらず不明な部分が多く、遺伝的基盤の主要な経路はいまだ未解明のままである。解明が遅れている理由としては、統合失調症が多数の疾患感受性遺伝子によって惹起される多因子遺伝疾患であり、個々の遺伝子が直接に疾患に寄与する効果が低いためであると考えられている。また、少なくとも数十の遺伝子が協働して疾患を引き起こしている可能性が高い。そのため、神経伝達物質の異常など推定される病理から個別候補遺伝子を選択し解析する従来の方法には、分子システムの異常として統合失調症を理解するのに限界があった。また、メンデル疾患で成功を収めた連鎖解析は、ごく少数の、かつ効果が大きな遺伝子座位がある場合シグナルを検出することは可能であるが、統合失調症のような複雑遺伝疾患に適用するには連鎖領域から責任遺伝子にたどり着くまでの行程の困難さや、効果のさまざまな多数の責任遺伝子の一括同定に関して限界が指摘されていた。

最近の SNP (一塩基多型) タイピングの革新的技術進歩から提案されている有望なアプローチは、全ゲノムを対象に一度に大規模に遺伝子多型を関連解析することである。この方法により病態仮説に依存しない真のポジショナルアプローチが可能となると共に、関連遺伝子の網羅的検出ができれば統合失調症の発症基盤となっている今まで未知であった分子・代謝ネットワークを明らかに出来る可能性が出てくる。

一方で、気分障害は統合失調症と並んで2大機能性精神疾患の1つであり、双極性障害に限っても一般人口の1%に発症がみられ、一旦発症すると職務遂行に障害を来すばかりでなく、自殺の危険性を著しく高め、個人・社会における損失が莫大であるため、有効な予防・治療法の確立が急務となっている。

## 2. 研究の目的

最近の SNP (一塩基多型) タイピングの革新的技術進歩から提案されている有望なアプローチは、全ゲノムを対象に一度に大規模に遺伝子多型を関連解析することである。この方法により病態仮説に依存しない真のポジショナルアプローチが可能となると共に、関連遺伝子の網羅的検出ができれば統合失調症の発症基盤となっている今まで未知であった分子・代謝ネットワークを明らかに出来る可能性が出てくる。

我々は世界に先駆けて、Affymetrix

GeneChip 100K Array を用いて統合失調症と双極性障害を解析し、各疾患に特有、あるいは共通する基底分子ネットワークを解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 統合失調症に関しては、第1次ゲノムスクランで Affymetrix GeneChip 100K Array を用いて120組の日本人統合失調症トリオ家系(合計360人)を解析する。P < 0.01 レベルで有意であった SNP につき、約500例のケース・同数の対照群サンプルパネル(日本人)を用いて第2次スクリーニングを行う。さらに人種を越えた普遍性を検討するために NIMH 主導でリクルートされた1,163名の統合失調症家系サンプルパネル(中国人)を用いて第3次スクリーニングを行う。第3次スクリーニングパネルは同じアジア民族なので、遺伝的近縁性から結果が注目される。さらに、第3次スクリーニングまで残った遺伝子のうち、最も有意であった遺伝子につき、チップではカバーされていない高密度の SNPs を拾い、遺伝子のどの部分に疾患関連性があるか絞り込みを行う。また、これらデータの俯瞰的観察・さらなる実験により分子病理パスウェイを検討する。

(2) 気分障害に関しても第1次ゲノムスクランで Affymetrix GeneChip 100K Array を用いて107:107の日本人ケース・コントロールサンプルで関連を調べる。その後有意であった SNPs につき、第2次スクリーニングパネルとして約500例の双極性障害、約500例のコントロール(日本人)を用いて第2次スクリーニングを行う。

(3) 上記、(1)と(2)のデータを比較して共通するものがあるかどうか検討する。

## 4. 研究成果

(1) 統合失調症に関しては、第1次ゲノムスクランで有意であった1,159 SNPs (P < 0.01) につき、500例以上のケース・同数の対照群サンプルパネル(日本人)を用いて第2次スクリーニングを行い、さらに人種を越えた普遍性を検討するために NIMH 主導でリクルートされた1,163名の統合失調症家系サンプルパネル(中国人)を用いて第3次スクリーニングまで行った。トップ10シグナルは、順番に以下のものであった(SNP IDとそのSNPが載っている遺伝子名): rs3106653 (*KCNJ3*)、rs795009 (*SYN2*)、rs795010 (*SYN2*)、rs10491817 (*ELAVL2*)、rs6936084 (*ECHDC1*)、rs307589 (*SYN2*)、rs9296021 (*C6orf10*)、rs9321072 (*RNF146*)、rs660647 (*GRIA4*, *KBTBD3*, *AASDHPPT*)、rs10515831 (*GABRA6*, *GABRB2*)。この中で、*SYN2* (synapsin II) のSNPは複数出てきているが、追加SNPタイピング等で、これらは強い連鎖不平衡によるものであることが判明した。つまり、*SYN2* のリスクSNPは1箇所だけであると思われる。胃所の結果に関しては、現在論文を準備している。

興味深いことに、第1次スクリーニングではGABA系遺伝子に関連する有意なSNPが複数認められた。

**25 GABA-related Genes – 384 SNPs**

**GABA A Receptors (Subunits)**

α1, α2, α3, α4, α5, α6,  
β1, β2, β3,  
γ1, γ2, γ3,  
ε, σ δ, π  
ρ1, ρ3, ρ3

サンプル:  
日本人  
1,500 統合失調症  
1,500 対照群

gephyrin (GPHN)  
GABA(A) receptor-associated protein (GABARAP),  
dystrobrevin, beta (DTNB)  
dystroglycan 1 (dystrophin-associated glycoprotein 1) (DAG1)  
N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF)  
PVALB

図1：統合失調症関連候補 GABA 系遺伝子

そこで図1に示したように、25個のGABA系遺伝子を選択し、合計384個のSNPを日本人統合失調症1,500人、健常対照群1,500人を用いて関連解析を行った。その結果、図2で示したように11個の遺伝子が統合失調症に有意に関連することが判明し、その中でもGABA A受容体のα1遺伝子の多型が特に強い関連を示した。この論文も準備中である。

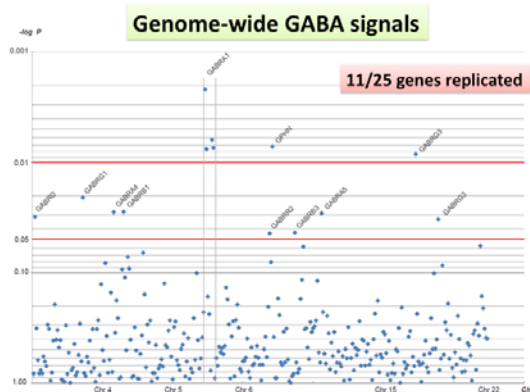


図2：GABA系遺伝子の関連解析結果

(2) 双極性障害に関しては昨年度までに、第1次ゲノムスキャンで Affymetrix GeneChip 100K Array プラットフォームを用いて双極性障害I型ケース107例とコントロール107例の全染色体関連解析を施行し、1,576 SNPs に有意な関連を検出した ( $P < 0.01$ ) (図3)

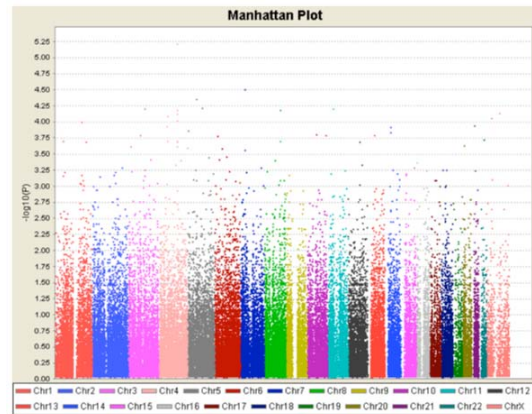


図3：双極性障害第一次スクリーニングの結果

有意であった1,576 SNPsにつき、第2次スクリーニングパネルとして約500例の双極性障害、約500例のコントロール(日本人)を用いて第2次スクリーニングを行った。そして、これらのデータを論文化し、論文には書けなかったすべてのデータを当研究室のサーバーを用いて全盛会に公開した。

(<http://molpsych.brain.riken.jp/data.html>)。結果は、ゲノムワイドの補正をかけて有意が残ったSNPはなかったが、今後世界中から同種の研究結果が報告されるであろうから、我々の結果はそれらと合わせてメタ解析に使用できる。

(3) 統合失調症と双極性障害で重なる遺伝子

近年、統合失調症と双極性障害には共通する遺伝的基盤があることが想定されている。また、実際このことを支持する具体的データも論文として発表され始めた。我々の統合失調症第一次解析と双極性障害第二次解析で  $P < 0.01$  レベルで重なったSNPは12個あった。これらを表1に示す。

表1：統合失調症と双極性障害で重なるSNP

SNP ID	Chr	双極性障害第二次解析	統合失調症第一次解析	Gene
rs10510597	3	0.0002656	0.00753	
rs10500945	11	0.0004495	0.00932	
rs10498244	2	0.001313	0.00286	SP110
rs4363056	6	0.0020751	0.00326	MAP3K5
rs1153461	3	0.0031869	0.00406	IL5RA
rs4294028	6	0.0033075	0.00248	C6orf174
rs10486069	7	0.0036634	0.00906	
rs1556016	1	0.0045011	0.00863	
rs1489844	3	0.0051751	0.00763	ROB1
rs3104752	16	0.006231	0.00607	
rs7529003	1	0.0081516	0.000911	
rs521744	11	0.0096345	0.00932	

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4件)

- ① 治徳大介、吉川武男：統合失調症のミエリン仮説と軸索障害因子についての考察. 鳥取臨

床科学研究会誌、Vol. 2, No. 1, 114-120、  
2010. 査読無し

- ② 山田和男：統合失調症の疾患脆弱性遺伝子およびシグナルパスウェイについての研究. 神経化学Vol. 49 (No. 1), 11-24, 2010. 査読無し
- ③ Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y, Iwayama Y, Yamada K, Ujike H, Morita Y, Kodama M, Nakata K, Minabe Y, Nakamura K, Iwata Y, Takei N, Mori N, Naitoh H, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Nishikawa T, Kashiwa A, Suzuki M, Shioe K, Shinohara M, Hirano M, Nanko S, Akahane A, Ueno M, Kaneko N, Watanabe Y, Someya T, Hashimoto K, Iyo M, Itokawa M, Arai M, Nankai M, Inada T, Yoshida S, Kunugi H, Nakamura M, Iijima Y, Okazaki Y, Higuchi T, Yoshikawa T: Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. Neuropsychiatr Genet 150B: 1100-1117, 2009. 査読有り
- ④ 吉川武男：精神疾患ゲノム研究「はじめに」. 医学のあゆみ、Vol. 229, No. 3, 175、2009. 査読無し

[学会発表] (計2件)

- ① 吉川武男. 統合失調症グルタミン酸系の遺伝基盤と治療への応用. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会シンポジウム「統合失調症グルタミン酸系治療薬の臨床開発と基礎研究」, 2009年11月13日, 京都
- ② Eiji Hattori. Genetics of Bipolar disorder. 2<sup>nd</sup> WFSBP Asia-Pacific Congress and 30<sup>th</sup> Annual Meeting of JSBP, 2008年9月11日, 富山

[その他]

- ① ホームページ：  
<http://www.riken.jp/r-world/research/lab/nokagaku/age/molecular/index.html>
- ② 双極性障害のゲノムワイドスキャンデータ：  
<http://molpsych.brain.riken.jp/data.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉川 武男 (Yoshikawa Takeo)  
独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・チームリーダー

研究者番号：30249958

(2) 研究分担者

山田 和男(Yamada Kazuo)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・副チームリーダー

研究者番号：10322695

服部 栄治(Hattori Eiji)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・研究員

研究者番号：80399443

豊田 倫子(Toyota Tomoko)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・研究員

研究者番号：20392045

岩山 佳美(Iwayama Yoshimi)

独立行政法人理化学研究所・分子精神科学研究チーム・リサーチアソシエイト

研究者番号：60399441