

機関番号 : 82611

研究種目 : 若手研究(B)

研究期間 : 2008 ~ 2010

課題番号 : 20790870

研究課題名 (和文) プレキシン・セマフォリンの変異解析と精神神経疾患との関連解析

研究課題名 (英文) Polymorphism screening and association analysis of the plexin / semaphorin genes in neuropsychiatric diseases

研究代表者

藤井 崇 (FUJII TAKASHI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部 流動研究員

研究者番号 : 10450610

研究成果の概要 (和文) : 本研究では軸索ガイダンス分子、plexin、semaphorin ファミリーに焦点を当て、精神疾患との関連を調べた。まず、NCBI dbSNP データベースと論文から semaphorin、plexin、neuropilin に対してアミノ酸置換を伴う SNP28 種類を選出した。その中で、統合失調症患者 500 人以上、健常者群 900 人以上を対象とした関連解析において、*SEMA3D* のアミノ酸置換型変異 Lys701Gln (rs7800072) の Gln701 アリルが、発症に対してプロテクティブな効果を持つという結果が得られた( $p=0.0069$ )。 *SEMA3D* については tagSNP を選出し、さらに解析を進めたところ、特定のハプロタイプ(rs2190208 - rs1029564 - rs17159614 - rs121176601)が統合失調症の発症と有意に関連した( $p=0.00001$ )。これら一連の解析結果は plexin、semaphorin ファミリーが精神疾患の発症と関係が深いことを示唆する結果であった。

研究成果の概要 (英文) : Based on the neurodevelopmental hypothesis in the etiology of schizophrenia, the plexin / semaphorin genes might be involved in the pathogenesis of the illness. We searched for non-synonymous polymorphisms of these genes *in silico* based on the NCBI dbSNP database. Detected polymorphisms were subject to association analyses with neuropsychiatric diseases. In a series of studies, we found a significant association between the Lys701Gln polymorphism of *SEMA3D* and schizophrenia, genotyping a sample of 506 patients with schizophrenia and 941 healthy control subjects. The Gln701 allele showed a significant protective effect against the development of schizophrenia ( $p=0.0069$ ). In addition, the haplotype rs2190208 - rs1029564 - rs17159614 - rs121176601, not including the Lys701Gln variant, was shown to be associated with schizophrenia ( $p=0.00001$ ), which suggests that some other polymorphisms of *SEMA3D* play a role in the pathogenesis of schizophrenia. Our findings provide strong evidence that *SEMA3D* confers susceptibility to schizophrenia, which could contribute to the neurodevelopmental impairments in the disorder.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード： 臨床精神分子遺伝学、Plexin、Semaphorin

1. 研究開始当初の背景

現代社会において、統合失調症をはじめとした精神疾患は、誰もが発病する要因を抱えている極めて身近な病気である。その発症仮説の一つとして、統合失調症の発達障害仮説があり、この仮説では、脳が発達する過程の何らかの障害が、発症の原因になるとされている。この考え方では神経発生に関与する遺伝子の異常が極めて重要な意味を持つ。そこで、本研究ではゲノムワイド関連解析、死後脳解析の観点からも精神疾患との関連を示唆する報告の出始めている軸索ガイダンス分子 *semaphorin*、*plexin* ファミリーに焦点を当てた解析を行うことにした。

2. 研究の目的

統合失調症をはじめとした精神疾患の疾患感受性遺伝子について明らかにするために、*semaphorin* やその受容体である *plexin*、*neuropilin* に注目してその変異の検索、および疾患との遺伝子関連解析を行った。

3. 研究の方法

NCBI dbSNP データベースと論文から *semaphorin*、*plexin*、*neuropilin* に対してア

ミノ酸置換を伴う SNP をリストアップし、合計 28 種類を選出した。実際のタイピングは ABI の TaqMan 法によって行った

4. 研究成果

統合失調症患者群 500 人以上、健常者群 900 人以上を対象とした解析により、SEMA3D のアミノ酸置換多型 Lys701Gln (rs7800072) のマイナーアレル Gln701 が、統合失調症の発症に対してプロテクティブな効果を示すという結果を得ることができた ( $p = 0.0069$ )。さらにこの SEMA3D についてタグ SNP を選出し、解析を進めた。その結果 4 マーカー (rs2190208 - rs1029564 - rs17159614 - rs12176601) によるハプロタイプ解析において、高い関連を得ることができた ( $p = 0.00001$ 、global permutation Table1)。このハプロタイプの組み合わせには Lys701Gln が含まれていないため、SEMA3D には Lys701Gln 以外にも統合失調症の発症にかかわる機能多型が存在することを示唆された。これらの成果は J Psychiatr Res. 2011 Jan; 45(1):47-53.にて筆頭著者として発表した。SEMA3D と統合失調症との関連を示したのは本研究が初めてであり、今

後も semaphorin-plexin シグナル系に着目して解析を行うことで、精神疾患のメカニズム解明に迫っていけるものと期待する。

#### 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(査読有)] (計 3 件)

- ① Fujii T, Kunugi H, p75NTR as a therapeutic target for neuropsychiatric diseases. *Curr Mol Pharmacol*. 2009 Jan;2(1):70-6.
- ② Fukumoto N\*, Fujii T\*, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zatz M, Mattila KM, Rinne J, Goto Y, Asada T, Nakamura S, Kunugi H. (\* double first authors), Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis.
- ③ Fujii T, Uchiyama H, Yamamoto N, Hori H, Tatsumi M, Ishikawa M, Arima K, Higuchi T, Kunugi H, Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2011 Jan;45(1):47-53.

[学会発表] (計 4 件)

- ① Takashi Fujii et al., Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease., 第 32 回日本神経科学大会、名古屋 (名古屋国際会議場)、2009 年 9 月

16-18 日

- ② 藤井 崇、他、BDNF 遺伝子の機能多型 Val66Met とアルツハイマー病発症との女性特異的関連. 日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京 (グランドプリンスホテル高輪), 2009 年 9 月 26 日.
- ③ Takashi Fujii et al.、Possible association of the semaphorin 3D gene (SEMA3D) with schizophrenia.、Neuro2010、神戸コンベンションセンター、2010 年 9 月 2 日から 4 日
- ④ 功刀 浩、藤井 崇、他、代謝型グルタミン酸受容体遺伝子とうつ病の発症脆弱性・治療反応性との関連、第 41 回 精神神経系薬物治療研究報告会、大阪府豊中市千里ライフサイエンスセンター、2008 年 12 月 5 日

[図書] (計 3 件)

- ① 藤井 崇、功刀 浩、ストレス、*Clinical Neuroscience* ; 2008 : 908-909
- ② 藤井 崇、功刀 浩、薬物トランスポーター遺伝子 *ABCB1* の多型は抗うつ薬の治療効果を予測する、*分子精神医学* ; 2008 : 364-366
- ③ 藤井 崇、功刀 浩、大うつ病性障害とエンドフェノタイプとしての HPA 系の遺伝子解析、*分子精神医学*、2010 ; 10 : 33-39

[その他]

ホームページ等

日経 BP 社 「BDNF の Val66Met 多型は女性ではアルツハイマー危険因子、国立精神・神経セが世界 16 機関からタイピングデータの協力得る」 2009 年 9 月 29 日

<http://biotech.nikkeibp.co.jp/bionewsn/detail.jsp?newsid=SPC2009092968033>

[http://www.ncnp.go.jp/topics/091002\\_bdnf.pdf](http://www.ncnp.go.jp/topics/091002_bdnf.pdf)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

藤井 崇 (Takashi Fujii)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部 流動研究員

研究者番号：10450610