

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02854

研究課題名（和文）補体第4成分（C4）と精神疾患の包括的関連研究：MHCの関連に決着をつける

研究課題名（英文）Comprehensive association study between Complement C4 and schizophrenia

研究代表者

池田 匡志（Ikeda, Masashi）

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60424933

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症のゲノムワイド関連解析（GWAS）で関連が示されているMHC領域の真の感受性遺伝子として補体第4成分（C4）が着目されている。本研究では、日本人統合失調症のGWASデータを利用し、C4imputationを実施して、関連を検討した。その結果、既報の白人データとは異なり、違うhaplotypeが統合失調症と関連していることが同定された。本結果は民族差を示す可能性があり、さらなる研究を推進することで、より詳細な感受性遺伝子の絞り込みが可能となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MHC領域と精神疾患の関連は、民族によって異なっている。例えば白人では統合失調症が最も有意である一方、日本人をはじめとした東アジアサンプルでは統合失調症よりも双極性障害で関連性が強いと考えられている。したがって、統合失調症－双極性障害という疾患の違い、遺伝的民族差を考え合わせると、それぞれの文化での診断傾向などを同定できる可能性があり、臨床精神医学的にも進展が望まれる。

研究成果の概要（英文）：Genome-Wide Association Studies (GWAS) of schizophrenia have highlighted the Major Histocompatibility Complex (MHC) region as candidate region, with complement component 4 (C4) being identified as a potential susceptibility gene. In this study, we utilized Japanese schizophrenia GWAS data to perform C4 imputation and examined the associations. Our findings revealed that, in contrast to previously reported data from Caucasian populations, a different haplotype was associated with schizophrenia. These results suggest the possibility of ethnic differences and indicate that further research could lead to a more precise identification of susceptibility genes

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 C4

1. 研究開始当初の背景

全ゲノム関連解析 (GWAS) は、精神疾患の感受性遺伝子同定に大きな役割を果たし、特に主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域 (chr6: 25-35Mb) は白人統合失調症で極めて強い関連を示している。2009 年に実施された全ゲノム関連研究 (GWAS) は、精神疾患の最初の確定的関連として MHC 領域を報告した。そして白人を中心としたその後の大規模な解析でも有意性は改善していき、現在での P 値は 1×10^{-30} 以下と極めて頑強かつオッズ比 (OR) は 1.2 と、その他の有意な遺伝子の平均 OR (1.08) よりも大きなものである。しかし、MHC は連鎖不平衡を示す領域が長く、また多数の類似配列に起因するタイピングの難度から、関連性の「原因」となりうる真の疾患感受性遺伝子絞り込みが困難であった。すなわち MHC 領域を深く掘り下げていくことはほとんど不可能と思われていた。すなわち、リスクとしての確度は別格なものである一方、MHC の複雑な遺伝的構造 (e.g. 長い連鎖不平衡) により、真の感受性遺伝子同定は困難とされていた。

しかし、2016 年白人サンプルで、1) GWAS ではタイプ出来ない複雑な構造を示す補体第 4 成分 (C4) の遺伝子多型が統合失調症と関連し (OR~1.3) GWAS における MHC 領域の関連の一部を説明しうること、2) その遺伝子構造は死後脳と血漿における C4 の RNA 発現と関連することが示され、C4 が統合失調症の真の疾患感受性遺伝子の蓋然性を示唆した。

特に、GWAS では直接タイプ出来ない遺伝子構造 [2 個の isotype: C4A/C4B、それぞれ long/short の ins/del とコピー数変異 (CNV) あり] が遺伝的関連性のみならず、特定の遺伝子多型がシナプス刈り込みと関係する機能的意義も示唆された。

しかし、**C4 の遺伝的構造は白人とアジア人では全く異なるため、diversity を考慮に入れた民族共通性・特異性を検証する必要性は残ったままである。**加えて、そもそも日本人を始めとした東アジア人の統合失調症 GWAS では MHC 領域に弱い関連しか得られてない一方、アジア人双極性障害では有意な関連が得られているなど、MHC と精神疾患との関連は民族によって微妙に異なっている状況にある。この事実から **MHC-C4-精神疾患 (統合失調症 双極性障害) の関係性を trans-disease/trans-ethnic な観点から検証することは病態理解が深まる方法論**と言える。

2. 研究の目的

C4 遺伝子は極めて複雑な遺伝子構造をしている。C4A と C4B という 2 個の isotype に加え、HERV 配列の insertion/deletion (すなわち L 型と S 型)、それらのコピー数がある上で、複数の組み合わせ (ハプロタイプ) がある。この多型性を決定するためには通常のシーケンスや real time PCR 法では不可能であり、long read sequencing や digital PCR を用いた精密な解析が必須となる。しかし、すべてのサンプルをこうした方法論でシーケンス・タイピングするということはコスト的にも労力的にも困難である。そのため、家系サンプルなどを参照データとして、GWAS でタイピングしている SNP と C4 遺伝子構造を決定し、その情報をもとに自前の精神疾患 GWAS データで C4 遺伝子多型の関連を「推測」する解析 (imputation) が最も効率が高い。本研究では、その「**参照データとして C4 多型を確立すること**」を第一の目的とする。

したがって、本研究では、

- (1) 遺伝的構造決定が困難な C4 遺伝子多型のタイピングを決定し、日本人用に GWAS データからハプロタイプ推測を可能とする in silico 解析を確立、
- (2) 精神疾患との関連解析 (含メタ解析) およびその他疾患の関連解析を実施、
- (3) 死後脳・血漿での C4 タンパクと遺伝子多型との関連を検討し東アジア人の精神疾患 (統合失調症と双極性障害) と C4 の関連性に決着をつけ、疾患感受性を trans-ethnic の観点から病態生理にせまる。

3. 研究の方法

(1) C4 imputation のための基盤作り C4 遺伝子多型の GWAS データから、C4 を推測するため (C4 imputation) 参照データとなる C4 ハプロタイプを確定する。そのため、long read sequencing (PromethION) digital PCR 法を用いた解析を実施、in silico 解析の基盤とした。

また、

(2) C4 と統合失調症の関連解析 統合失調症その他疾患との関連解析では、我々が保有する GWAS データを用い、C4 imputation を症例～対照で実施し、関連性を検討する。

さらに

(3) 死後脳サンプルでの C4 の QTL 解析 死後脳サンプルでの mRNA データと、それらサンプルに

おける C4 ハプロタイプとの関連 (QTL 解析) を決定することで、機能的意義を確認する。

4. 研究成果

(1) C4 imputation のための基盤作り

68 名の long read sequencing と 222 名の digital PCR を C4 imputation の基盤として完了させた。さらに海外で作成された multiethnic なデータセットも利用して、以下の C4 と統合失調症の関連を検討した。

(2) C4 と統合失調症の関連解析

我々が実施した日本人統合失調症の genome-wide association study (GWAS) に、(1) で作成した reference data を用いた関連解析を実施した (2945 名の統合失調症と 29936 名の対照者)。その結果、特定のハプロタイプ “A” が最も有意な関連を示した。既報の白人データと同じ傾向にあるものの、異なるハプロタイプがリスクとなっていることが判明したため、民族特異的なリスクとなっている可能性が示唆される。その他の疾患においても、現在解析中であるが、免疫疾患の一部で有意な可能性が示唆されている。

(3) 死後脳サンプルでの C4 の QTL 解析

48 名のサンプルの C4 を決定した。しかし、C4 タンパクと C4 ハプロタイプに有意な関連は認められなかった。

本結果から、日本人統合失調症と C4 の特定のハプロタイプに関連を認め、日本人 GWAS における MHC 領域の関連の一部は、C4 である可能性が示唆される。

しかし、民族特異的な結果を示していることもあり、解釈は慎重に進める必要がある。MHC 領域の有意性は、双極性障害においても認められていることから、さらなる解析を実施し、trans-disease/ethnic な解釈を包括して行う予定としている。すなわち、統合失調症-双極性障害という疾患の違い、遺伝的民族差を考え合わせると、それぞれの文化での診断傾向などを同定できる可能性があり、臨床精神医学的にも進展が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ikeda Masashi, Saito Takeo, Kanazawa Tetsufumi, Kishi Taro, Iwata Nakao	4. 巻 76
2. 論文標題 Proportion of subjects with psychotic features in bipolar disorder correlated with treatment response by antipsychotics for acute mania	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 596 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13460	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, Terao Chikashi, Ashizawa Takuma, Miyata Masami, Tanaka Satoshi, Kanazawa Tetsufumi, Kato Tadafumi, Kishi Taro, Iwata Nakao	4. 巻 77
2. 論文標題 Differential genetic correlations across major psychiatric disorders between Eastern and Western countries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 118 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13498	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 Aoki Rei, Saito Takeo, Ninomiya Kohei, Shimasaki Ayu, Ashizawa Takuma, Ito Kenta, Ikeda Masashi, Iwata Nakao	4. 巻 76
2. 論文標題 Shared genetic components between metabolic syndrome and schizophrenia: Genetic correlation using multipopulation data sets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 361 ~ 366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13372	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 Ninomiya Kohei, Saito Takeo, Okochi Tomo, Taniguchi Satoru, Shimasaki Ayu, Aoki Rei, Hata Takeo, Mushiroda Taisei, Kanazawa Tetsufumi, Ikeda Masashi, Iwata Nakao	4. 巻 11
2. 論文標題 Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01487-4	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 Kishi Taro, Sakuma Kenji, Okuya Makoto, Ikeda Masashi, Iwata Nakao	4. 巻 23
2. 論文標題 Omega 3 fatty acids for treating residual depressive symptoms in adult patients with bipolar disorder: A systematic review and meta analysis of double blind randomized, placebo controlled trials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bipolar Disorders	6. 最初と最後の頁 730 - 731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bdi.13115	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 池田匡志
2. 発表標題 Can Genomic medicine help clinical psychiatry?
3. 学会等名 Neuro2022 (国際学会)
4. 発表年 2022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 bpcnpnppp2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田匡志
2. 発表標題 ポリジェニックモデルから考える精神疾患の診断
3. 学会等名 bpcnpnppp2022
4. 発表年 2022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 東海精神神経学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池田匡志
2. 発表標題 精神疾患の「ポリジェニック構造」を基盤とした新たな方法論とその臨床応用
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田匡志
2. 発表標題 より良い精神科臨床薬理研究を行うために~ゲノム研究の立場から
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021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
研究分担者	國井 泰人 (Kunii Yasuto) (00511651)	東北大学・災害科学国際研究所・准教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	寺尾 知可史 (Chikashi Terao) (60610459)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関