

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07543

研究課題名（和文）ノンコーディング領域と中間サイズの変異に着目した精神疾患の遺伝要因解明

研究課題名（英文）Elucidating the genetic factors of psychiatric disorders focusing on non-coding regions and intermediate-sized variants

研究代表者

久島 周（Kushima, Itaru）

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：00732645

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症の3疾患について、ゲノムコピー数バリエーション（CNV）の関与を調べた。その結果、神経発達症と関連することが知られるCNVが3疾患の発症リスクに関与することを明らかにした。また、タンパク質をコードしていないノンコーディング領域のCNVは、脳の遺伝子発現を調節することで、統合失調症と自閉スペクトラム症の発症に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、CNVが双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症の発症に関与することを明らかにした。特に、神経発達症と関連するCNVがこれら3疾患で高い頻度で見られることを見出し、精神疾患の遺伝的基盤の理解に大きく貢献した。さらに、ノンコーディング領域のCNVが脳の遺伝子発現を調節することで、統合失調症と自閉スペクトラム症の発症に関与している可能性を示したことは、精神疾患の分子メカニズムに新たな視点をもたらす重要な知見である。本研究の成果は、精神疾患の遺伝的リスクの同定とその機能解明を進め、将来的には、個別化医療の実現や新規治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the involvement of genomic copy number variants (CNVs) in three disorders: bipolar disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder. Our results revealed that CNVs known to be associated with neurodevelopmental disorders contribute to the risk of developing all three disorders. Furthermore, our findings suggest that CNVs in non-coding regions, which do not encode proteins, may be involved in the development of schizophrenia and autism spectrum disorder by regulating gene expression in the brain.

研究分野：精神医学

キーワード：双極性障害 自閉スペクトラム症 統合失調症 CNV ノンコーディング領域

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症は、一部の行動特性や認知機能障害を共有することが知られており、これらの疾患の背景には共通の遺伝的要因が存在することが示唆されてきた。実際に、これらの疾患に共通するゲノムコピー数バリエーション (CNV) が同定され、特に、統合失調症や自閉スペクトラム症はシナプス機能やクロマチン制御などの分子メカニズムにも共通性があることが指摘されていた。しかしながら、双極性障害に関連する CNV や遺伝子については、統合失調症や自閉スペクトラム症と比べて限定的であり、CNV を介した分子メカニズムについても不明な点が多く残されていた。また、これまでの研究には、小さなサイズの CNV の検出力不足、3 疾患を同時に解析した研究の不足、ノンコーディング領域の CNV の評価が十分ではないなどの課題があり、より網羅的かつ詳細な解析が求められていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症を対象として、ゲノムワイドな高解像度の CNV データを用いて、ゲノムのノンコーディング領域にも着目しながら、各疾患に関連する CNV、遺伝子、生物学的パスウェイを同定することである。さらに、これらの 3 疾患の間での CNV の役割の共通点と相違点を明らかにすることを目指した。このような大規模かつ網羅的な CNV 解析を行うことにより、各疾患の遺伝的基盤や病態メカニズムの理解を深め、将来的な診断・治療法の開発に役立てることが期待される。本研究は、精神疾患の分子遺伝学的研究において、重要な知見を提供するものと考えられる。

3. 研究の方法

本研究では、日本人における双極性障害患者 1818 例、統合失調症患者 3014 例、自閉スペクトラム症患者 1205 例、健常対照者 2671 例の合計 8708 例を対象として、高解像度アレイ CGH を用いてゲノムワイドな CNV 解析を行った。まず、全ゲノム領域において、CNV のサイズ別 (100kb 未満、100-500kb、500kb 超)、タイプ別 (欠失、重複、欠失+重複) のバーデン解析を行い、各疾患での CNV の全体的な特徴を評価した。次に、文献やデータベースから、神経発達症と関連する 307 の CNV 領域を抽出し、これらの領域内に存在する pathogenic または likely pathogenic と判断される CNV を同定して、各疾患との関連性を統計学的に評価した。さらに、タンパク質をコードしないノンコーディング領域の CNV に着目し、脳組織における遺伝子発現調節領域であるエンハンサーおよびプロモーター領域とのオーバーラップを検討した。また、CNV に含まれる遺伝子を対象として、過去の研究で精神疾患や神経発達に関連することが報告されている遺伝子セットを用いたパスウェイ解析を行った。3 疾患間の生物学的パスウェイの類

似性を評価するために、遺伝子オントロジーのパスウェイ解析結果の相関係数を算出した。これらの多角的な解析により、3疾患における CNV の特徴の共通点と相違点を明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

本研究から、次の(1)～(5)の知見を得た。

(1) CNV サイズの分布に関する特徴 (図 1a): CNV サイズが大きいほど、より多くの遺伝子のコピー数が増えるため、その分布の特徴を知ることが重要である。各疾患の患者と健常者の間で遺伝子領域の CNV を比較した結果、双極性障害では小規模サイズ (100 kb 以下) の欠失が多く存在し、大規模サイズ (500 kb 以上) の欠失・重複が多い自閉スペクトラム症や統合失調症とは異なるパターンを示した。したがって、双極性障害では、小規模サイズの欠失 (比較的少数の遺伝子が影響を受ける) が発症に関与することが示唆された。

(2) 既知のリスク CNV との関連 (図 1b): 自閉スペクトラム症や知的能力障害等の神経発達症と関連する既知のリスク CNV が知られている。このようなリスク CNV の保有者は、双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症のそれぞれで、4.6%、6.9%、6.7%で、健常者の 1.8%よりも有意に高いことから、3疾患の発症リスクに関与することがわかった。リスク CNV が発症に与える影響の強さは、双極性障害は 2.9 倍、統合失調症は 3.7 倍、自閉スペクトラム症は 4.2 倍だった。したがって、既知のリスク CNV が双極性障害の発症に与える影響は、残り 2 疾患よりも小さい傾向であった。

(3) 各疾患のリスクに関連するゲノム領域 (図 1c): 既知のリスク CNV の中で、健常者よりも患者群で頻度が高いものを調べた結果、3疾患のいずれかの発症リスクに関与する領域を合計 12 か所同定した (双極性障害 3 か所、統合失調症 6 か所、自閉スペクトラム症 3 か所)。双極性障害では、3 つの遺伝子 (*PCDH15*、*ASTN2*、*DLG2*) の関与が明らかになった。この 3 遺伝子は、これまでの基礎研究からシナプスの形成・機能に関与することが示唆されている。その他、統合失調症では 22q11.2 欠失、1q21.1 欠失、*NRXN1* 等との関連が、自閉スペクトラム症では 16p11.2 重複、22q11.2 重複、*CNTN6* との関連が示唆された。

(4) 分子病態の解析 (図 1d): 疾患の理解や治療法の開発を進めるうえで、患者のゲノムバリエーション (CNV) がどのようなメカニズムで精神疾患を引き起こすかを知ることが重要である。CNV でコピー数が増えた遺伝子の生物学的機能情報から、各疾患の病態にどのような機能異常が関与するかを統計学的手法を用いて調べた。双極性障害を含む 3 疾患共通の分子病態として、唯一クロマチン機能との関連が示唆された。一方、自閉スペクトラム症と統合失調症にはより広範な分子病態 (クロマチン機能以外のシナプス、酸化ストレス応答、転写制御等) が関与し、かつ、この 2 疾患の分子病態には共通点が多いことを明らかにした。

(5) ノンコーディング CNV: ノンコーディング領域に存在する CNV が精神疾患の発症に関与するか不明であった。これまでの研究から、脳組織で発現調節の役割をもつノンコーディング領域 (エンハンサーやプロモーター) が同定されており、その領域の CNV が発症リスクに関連するかを統計学的に検討した。その結果、ノンコーディング領域の CNV が自閉スペクトラム症・統合失調症のリスクと関連することを見出した。

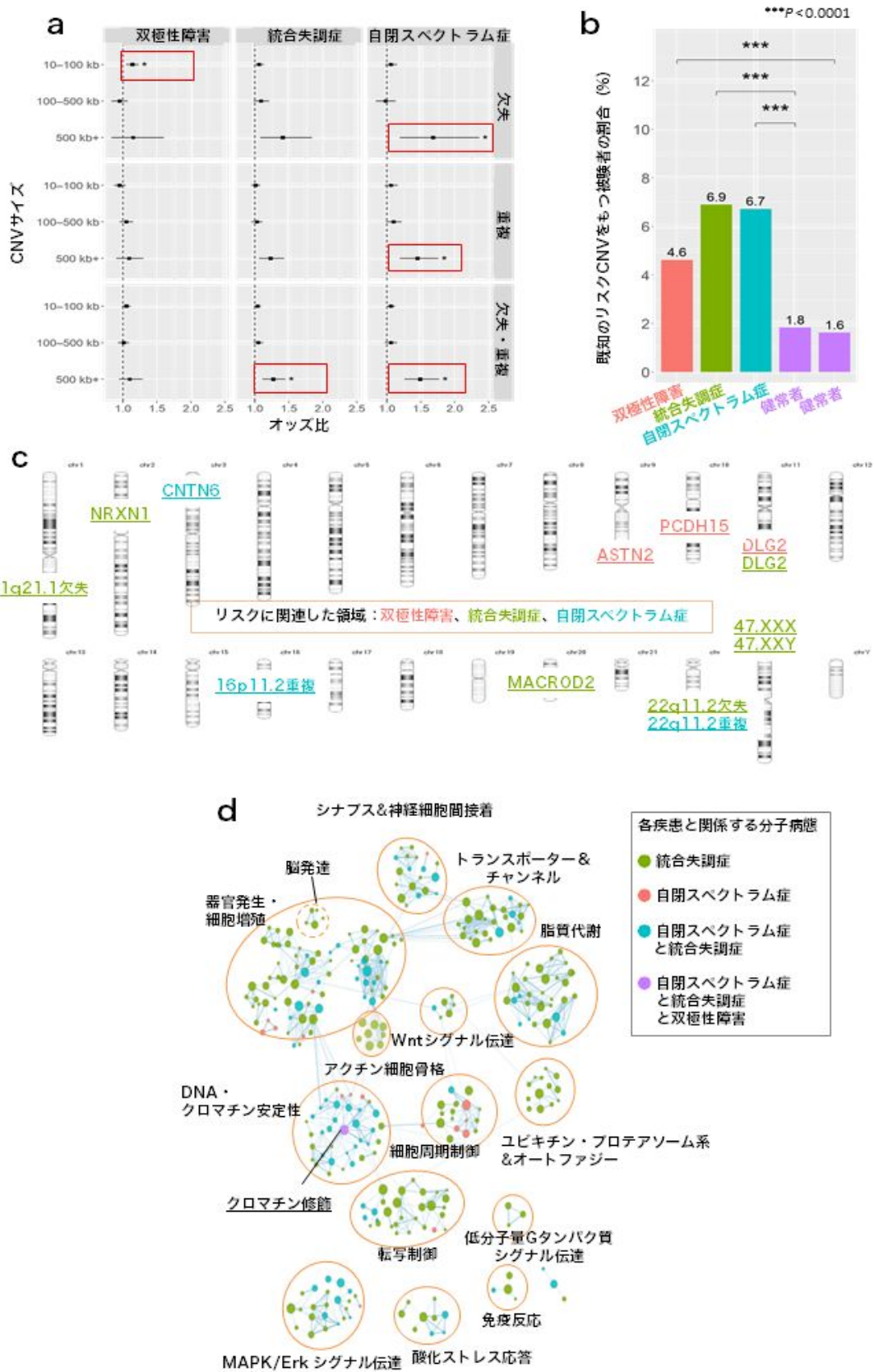


図1 双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症におけるCNVの比較解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kushima Itaru, Nakatochi Masahiro, Aleksic Branko, et al.	4. 巻 92
2. 論文標題 Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 362 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2022.04.003	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 Kushima Itaru, Imaeda Miho, Tanaka Satoshi, Kato Hidekazu, Oya Ito Tomoko, Nakatochi Masahiro, Aleksic Branko, Ozaki Norio	4. 巻 76
2. 論文標題 Contribution of copy number variations to the risk of severe eating disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 423 ~ 428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13430	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 Nawa Yoshihiro, Kushima Itaru, Aleksic Branko, Yamamoto Maeri, Kimura Hiroyuki, Banno Masahiro, Hashimoto Ryota, Ozaki Norio	4. 巻 76
2. 論文標題 Treatment resistant schizophrenia in patients with 3q29 deletion: A case series of four patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 338 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13361	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 Kushima Itaru, Uematsu Mariko, Ishizuka Kanako, Aleksic Branko, Ozaki Norio	4. 巻 76
2. 論文標題 Psychiatric patients with a de novo 17q12 deletion: Two case reports	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 345 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13367	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 Kushima Itaru, Aleksic Branko, Kimura Hiroki, Nakatochi Masahiro, Lo Tzuyao, Ikeda Masashi, Arai Makoto, Hashimoto Ryota, Numata Shusuke, Okamura Yasunobu, Obara Taku, Inada Toshiya, Ozaki Norio	4. 巻 76
2. 論文標題 X chromosome aneuploidies and schizophrenia: association analysis and phenotypic characterization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 667 ~ 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13474	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 Chen Chia-Hsiang, Cheng Min-Chih, Hu Tsung-Ming, Ping Lieh-Yung, Kushima Itaru, Aleksic Branko	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of rare mutations of the vasoactive intestinal peptide receptor 2 gene in schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatric Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/YPG.0000000000000313	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 該当する

1. 著者名 Hayashi Yu, Kushima Itaru, Aleksic Branko, Senaha Tetsu, Ozaki Norio	4. 巻 76
2. 論文標題 Variable psychiatric manifestations in patients with 16p11.2 duplication: a case series of 4 patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 86 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13324	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 久島周
2. 発表標題 頻度の稀なバリエーションに基づいた精神疾患の診断 ~ 統合失調症 (SCZ) 患者で見逃されている可能性がある遺伝性疾患 ~
3. 学会等名 BPCNP/PP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久島周
2. 発表標題 統合失調症のゲノム解析と診断法・治療薬開発への展開
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会
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

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		
その他の国・地域 台湾	Chang Gung Memorial Hospital	Chang Gung University	Taipei Veterans General Hospital