

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 5月 1日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791123

研究課題名（和文） 統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の機能解析

研究課題名（英文） A Genetic association study between schizophrenia risk gene, ZNF804A and endophenotypes in schizophrenia patients

研究代表者

安田 由華（YASUDA YUKA）

大阪大学・医学系研究科・特任研究員

研究者番号：20448062

研究成果の概要（和文）：

2008年に統合失調症のリスク遺伝子として同定された ZNF804A 遺伝子の一塩基多型である rs1344706 は、統合失調症の感受性に関連する。この遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性の関連について、健常者において Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) を用いて検討した。その結果、ZNF804A 遺伝子の遺伝子多型は統合失調症の脆弱性を高めるだけでなく、健常者におけるシゾイドパーソナリティ特性を増加させる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

A single nucleotide polymorphism (SNP), rs1344706, in the Zinc Finger Protein804A (ZNF804A) gene, has been implicated in susceptibility to schizophrenia. We investigated an association between the ZNF804A genotype of rs1344706 and schizotypal personality traits using the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) in healthy subjects. The results suggest that the genetic variation in ZNF804A might increase susceptibility not only for schizophrenia but also for schizotypal personality traits in healthy subjects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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：統合失調症、遺伝子解析、ZNF804A、中間表現型、パーソナリティ、

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、青年期に発症し、幻覚、妄想、意欲低下、認知機能障害が認められ、社会的機能の低下を生じ、人口の約1%を冒す精神障害である。ヒトの脳機能の分子メカニズムを直接検討することは現時点では困難なため、動物レベルにおける検討やさらに単純化した細胞レベルの検討が行われており、そ

の成果が蓄積されている。その一方、ヒトの脳機能の表現型には環境因子だけではなく、遺伝因子も重要な役割を果たすことが知られている。例えば、高次脳機能の代表的なものである知的機能であるIQは遺伝率50-70%といわれており、環境因子である教育などの効果があることはもちろんであるが、遺伝因

子の強い関与が知られており、遺伝様式は多因子遺伝と考えられている。このような多因子遺伝に関与している遺伝子は多数あり、そのそれぞれが小さな効果を持つと考えられている。

ヒトの脳における表現型としては、認知機能、脳 MRI 画像、性格傾向、認知課題時の脳血流変化、神経生理機能などがある。このようなヒト脳の表現型と遺伝子の関連についての検討は、2001年に米国立精神衛生研究所 (NIMH) のワインバーガー博士らによって、前頭葉の実行機能とドーパミンの代謝酵素である COMT (catechol-O-methyltransferase) の機能多型 (Val158Met) との関連についての報告がなされた。続いて、同じグループから神経栄養因子の一つである Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) の Val66Met 多型が BDNF の細胞内分布とその放出にかかわる機能的な多型であり、しかもヒトの記憶機能に関連することが報告された。このようなことから、動物実験では十分なエビデンスがありながら、ヒトにおける脳機能にかかわることが知られていなかったドーパミンの代謝酵素である COMT 遺伝子や神経栄養因子の BDNF 遺伝子が実際にヒトの脳機能と関連することが示された。

2008年に ZNF804A が、ゲノムワイドの関連解析により、統合失調症のリスク遺伝子として新たに同定された (Nature Genet)。ZNF804A に関しては、この遺伝子のリスク多型を有する健常者において、背外側前頭前野と海馬体間の連携の異常が起こることが示唆された (Science, 2009)。背外側前頭前野と海馬体は、統合失調症の病態との関連があると考えられているため、ZNF804A は非常に有力な統合失調症の感受性遺伝子の候補であり、今後さらなる追跡を行っていく必要があるといえる。しかしながら、その働きはいまだ明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究においては、ZNF804A のリスク多型の遺伝子発現やスプライシングに対する影響を調べる。さらに、統合失調症において障害される認知機能、脳構造、神経生理機能などの中間表現型との関連についての検討を行うこととした。

統合失調症患者の血縁者は統合失調症だけでなく、シゾイドパーソナリティ障害のような統合失調症スペクトラム障害を有するリスクが高い。一方、ZNF804A 遺伝子の一塩基多型 (SNP) である rs1344706 は、全ゲノム関連研究や追試研究およびメタ解析によ

り統合失調症の感受性に関連することが報告されている。そこで、中間表現型として、性格傾向を用い、ZNF804A 遺伝子のリスク多型である rs1344706 の一塩基多型 (SNP) と統合失調症との関連についての検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

既存のデータに加えて新たに統合失調症 100 例と健常者 200 例のゲノムと中間表現型のデータを収集した。この中間表現型のうち、ZNF804A 遺伝子の rs1344706 の遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性との関連について、176 名の健常者において Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) を用いて検討した。また、ZNF804A 遺伝子の遺伝子多型と統合失調症型パーソナリティの因子である、SPQ の「認知/知覚」「対人」「解体」の 3 因子との関連についても検討を加えた。

4. 研究成果

既存のデータに加えて、新たに採取した統合失調症患者と健常者のゲノムと言語性記憶、視覚性記憶、注意・集中力、遅延再生記憶、言語流暢性、ワーキングメモリー、知能などの認知機能、頭部 MRI 画像、前頭葉課題時の脳賦活やプレパルス抑制テストなどの神経生理機能のデータ等の中間表現型のデータを収集した。これらのゲノムと中間表現型を用いて、ZNF804A 遺伝子の rs1344706 の遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性との関連について検討した。

健常者において Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) と SPQ の「認知/知覚」「対人」「解体」の 3 因子との関連について検討を加えた。その結果、リスク多型である T アレルキャリアーでは SPQ の総合得点が G/G のホモキャリアーよりも有意に高かった ($p = 0.042$)。また、SPQ の 3 因子については、リスク多型である T アレルキャリアーは、「解体」因子の得点が高かったが ($p = 0.011$)、「認知/知覚」因子または「対人」因子については遺伝子型間における有意差を認めなかった ($p > 0.30$)。これらの結果は、ZNF804A 遺伝子の rs1344706 の遺伝子多型が統合失調症の脆弱性を高めるだけでなく、健常者におけるシゾイドパーソナリティ特性を増加させる可能性を示唆していると考えられた。本研究により、統合失調症のリスク遺伝子である ZNF804A 遺伝子が統合失調症のリスクである統合失調症型人格障害と関連することが明らかになった。今回、万単位のサンプルを用いて検出されたリスク遺伝子が、中間表現型を使用することにより、1/100 のサンプル数で同定することができた。したがって、

中間表現型を用いた研究手法は遺伝子解析研究において非常に有用であると考えられた。今後さらに中間表現型を用いた研究が求められる。

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] (計 18 件)

- 1) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene Is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits, PLoS One, 7(4):e35696, 2012 査読有
- 2) Kitazawa M, Ohnuma T, Takebayashi Y, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshimi A, Okochi T, Ikeda M, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Arai H. No associations found between the genes situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16, and PGBD1 in Japanese patients diagnosed with schizophrenia, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, Jun;159B(4):456-64, 2012 査読有
- 3) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: Evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 159B(4):405-13, 2012 査読有
- 4) Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as Candidate Gene for Schizophrenia: Evidences From Voxel-Based Morphometry and Mutation Screening, Schizophr Bull, 2012 (in press) 査読有
- 5) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis, Psychiatry Res, 2012 (in press) 査読有
- 6) Yamamori H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Kasahara E, Sekiyama A, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Ito A, Takeda M, A promoter variant in the chitinase 3-like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait, Neurosci Lett, Apr 4;513(2):204-8, 2012 査読有
- 7) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M, Impact of the genome wide supported NRG1 gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia, PLoS One, 7(1):e29780, 2012 査読有
- 8) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M, Relationship of prepulse inhibition to temperament and character in healthy Japanese subjects, Neurosci Res, 72(2):187-93 2012 査読有
- 9) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、梅田-矢野知美、伊藤彰、武田雅俊、大阪大学神経科精神科の児童思春期専門外来における臨床研究について、月刊精神科 20(3):312-317、2012 査読無
- 10) Kazui H, Yoshida T, Takaya M, Sugiyama H, Yamamoto D, Kito Y, Wada T, Nomura K, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Iwase M, Morihara T, Tagami S, Shimosegawa E, Hatazawa J, Ikeda Y, Uchida E, Tanaka T, Kudo T, Hashimoto R, Takeda M, Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage, Dement Geriatr Cogn Dis Extra, Jan;1(1):20-30, 2011 査読有
- 11) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka

- T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M, The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia, *World J Biol Psychiatry*, 2011 (in press) 査読有
- 12) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M, The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia, *World J Biol Psychiatry*. 2011 (e-pub) 査読有
- 13) Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, Takahashi H, Nakahachi T, Azechi M, Ohi K, Fukumoto M, Yasuda Y, Iike N, Takaya M, Yamamori H, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, Takeda M, Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: a magnetoencephalography-beamformer study, *Neurosci Res*, Nov;71(3):235-43, 2011 査読有
- 14) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Yamamori H, Okochi T, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Takeda M. Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene, *Neurosci Lett*, 495:216-220, 2011 査読有
- 15) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、梅田知美、岡田武也、山森英長、武田雅俊、統合失調症の中間表現型、精神科治療学、26(11), 1363-1369, 2011 査読無
- 16) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet*, 153B(8):1459-1464, 2010 査読有
- 17) Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Morihara T, Takeda M. KIBRA genetic polymorphism influences episodic memory in Alzheimer's disease, but does not show association with disease in a Japanese cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30(4):302-308, 2010 査読有
- 18) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Takamura H, Iike N, Kiribayashi M, Yoshida T, Hayashi N, Takahashi H, Yamamori H, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kamino K, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Association study of KIBRA gene with memory performance in a Japanese population. *World J Biol Psychiatry*, 11(7):852-857. 2010 査読有

[学会発表] (計 5 件)

- (1) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、高雄啓三、小林克典、楯林義孝、宮川剛、貝淵弘三、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、統合失調症の候補遺伝子の精神生物学、第 54 回日本神経化学学会大会、石川、9.26-28(26), 2011.
- (2) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Dysbindin: Possible target molecule for antipsychotic development. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(30), 2011.
- (3) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、梅田知美、山森英長、大河内智、岩瀬真生、数井裕光、岩田仲生、武田雅俊、遺伝子の遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性の関連-Association of the ZNF804A genotype with schizotypal personality trait-, 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011
- (4) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型研究の最前線-The front line of intermediate phenotype study in schizophrenia-, 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011
- (5) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S,

Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. The 49th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, Dec 5-9(7), 2010.

〔図書〕(計1件)

- (1) 安田由華、橋本亮太、「精神遅滞」、看護学テキスト「疾病と治療Ⅲ」、222-224. 2010. 11、南江堂

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sp-web.sakura.ne.jp/lab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安田 由華 (YASUDA YUKA)
大阪大学・医学系研究科・特任研究員
研究者番号：20448062

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし