

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591681

研究課題名(和文) 統合失調症脆弱領域 22q11.2 と認知機能障害の関係に関する包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive study on the relationship between chromosomal 22q11.2-12.1 and cognitive impairment in schizophrenia

研究代表者

秋山 一文 (Akiyama, Kazufumi)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：40150990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000 円、(間接経費) 1,200,000 円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の患者240名、及び健常対照者240名を対象として、統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)を実施し、22q11.2-22q12.1領域の127個の一塩基多型(SNP)について網羅的解析を実施した。統合失調症と健常対照者それぞれの群別に、性、年齢、JARTによって推定した病前知能指数、教育年数を共変数にして、SNPの遺伝子型とz-scoreとの関係をPLINK 1.07による線形回帰分析を行った。その結果、DRCR2、UFD1L、TBX1、KLHL22、ASPHD2、HPS4の各遺伝子のSNPにBACS-Jの複数の項目の認知機能と有意な相関が認められた。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated whether 127 tagging single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the 22q11.2 - 22q12.1 chromosomal region are associated with cognitive impairment in schizophrenia. 240 schizophrenia patients and 240 age-matched healthy controls were recruited, and all of them underwent Japanese-language version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS-J). Associations between gene polymorphisms and z scores of the BACS-J were statistically analyzed by linear regression implemented in PLINK 1.07. Results showed that SNPs in the DGCR2, UFD1L, TBX1, KLHL22, ASPHD2, and HPS4 are significantly associated with BACS-J z-scores. These results warrant further study on association between cognition and genes across the 22q11.2 and 22q12.1

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：臨床精神分子遺伝学

キーワード：統合失調症 認知機能 BACS-J 染色体22q11.2-22q12.1領域 一塩基多型

1. 研究開始当初の背景

一般的に統合失調症の発症には遺伝子と環境の相互作用が寄与していると考えられているが、遺伝子の相対的寄与、すなわち遺伝率(heritability)は70~80%と高い。統合失調症の発症には非常に多数の遺伝子がそれぞれ弱い影響を与えていると考えられているが、中間表現型に注目して、限られた遺伝子に絞って関連を検索することはひとつの研究方法と考えられる。中間表現型として認知機能の障害はとりわけ重要視されている。先行研究によると染色体上の22q11.2領域が欠失すると25%という高率で統合失調症を発症し、その認知機能障害も高度であること、頻度は稀であるが統合失調症発症への浸透率の大きなcopy number variation (CNV)がこの領域に存在することが報告されている。従ってこの領域の遺伝子は統合失調症の認知機能障害に深く関与していると推測される。さらに我々は22q12.1領域に位置する*Hermansky-Pudlak syndrome type 4 (HPS4)*遺伝子と統合失調症の関連(Saito et al 2013)、及び統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)を用い、*HPS4*遺伝子について統合失調症患者及び健常対照者の認知機能の成績との有意な関連を報告してきた(Kuratomi et al. 2013)。

2. 研究の目的

このため、染色体上の22q11.2領域と22q12.1領域の一塩基多型(SNP)について網羅的解析を実施することにより、これら領域のいくつかのSNPが日本人統合失調症患者及び健常者の認知機能に影響を与えているのではないかと考え、これを検証することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 獨協医科大学病院またはその関連病院に通院中または入院中の統合失調症の患者240名、及び患者と性差・年齢をなるべく近似させた健常対照者240名を対象にして、BACS-Jを実施した。BACS-Jの各項目(言語性記憶、ワーキングメモリー、運動機能、言語流暢性、注意、遂行機能)の健常対照者における成績を基に、BACS-Jの各項目のz-scoreを算出した。病前の知能指数はJapanese Adult Reading Test (JART)を用いて推定した。診断についてはすべてDSM-IV-TRに準拠して行った。

(2) イルミナ社®チップ(商品名カスタムGoldenGateジェノタイピング)による網羅的解析を行うことを前提とし、解析の対象となるSNPの選定作業を行った。HapMapProjectに公開されている各遺伝子のタグSNPを5'

端領域、3'端領域、エキソン、イントロンの情報をHaploview 4.2

(<http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>)にダウンロードし、有力な連鎖不均衡ブロックを作成した。連鎖不均衡ブロックごとにタグSNPを選定した。SNP選定に際しては、次のような重み付けを行った。アミノ酸変異を伴うcSNPをカテゴリー1、アミノ酸変異を伴わないcSNP(sSNP)や5'端領域、3'端領域、promoter領域、エキソンイントロン境界領域をカテゴリー2、その他のイントロン上のSNPをカテゴリー3として各SNPを分類した。最終的に144個のSNPを選定したが、実際に解析が可能であったのは127個のSNPであった。

(3) 統計解析は、PLINK 1.07版

(<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/index.shtml>)を用いた。統合失調症と健常対照者のそれぞれの群に於いて、性別・年齢・教育年数・JARTによる病前の知能指数を共変量として、BACS-Jの各項目のz-scoreと遺伝子型(additive, dominant, recessive)の3モデルを採用)との関連を線形回帰分析した。多重補正をかけるために、最終的に解析が可能であった22q11.2領域の116SNPsと22q12.1領域の11SNPsを領域毎に一括し、permutation法によりP値を得た。

(4) 本研究の遺伝子多型解析については文部科学省・厚生労働省・経済産業省合同指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針」に基づき、獨協医科大学生命倫理委員会で審査・承認を受けている。BACS-Jの実施も「統合失調症認知機能簡易評価尺度と陽性・陰性症状評価尺度に関する研究」として、獨協医科大学生命倫理委員会で審査・承認を受けて、全て対面にて施行した。全員文書による説明と同意を得た。

4. 研究成果

(1) BACS-Jの全項目で統合失調症群の得点は健常対照群に比べて有意に低下していた。

(2) 健常対照者群ではBACS-Jの各項目のz-scoreと有意な関連をもつSNPは22q11.2領域では存在しなかった。22q12.1領域では*HPS4*遺伝子のrs9608491(カテゴリー3)はrecessive modelを適応した時、ワーキングメモリーと有意な関連を示した。同じく*HPS4*遺伝子のrs4822724(カテゴリー2)はadditive & dominant modelsを適応した時、ワーキングメモリーと有意な関連を示し、recessive modelを適応した時、運動機能との有意な関連を示した。

(3) 22q11.2 領域にある *DiGeorge syndrome critical region gene 2 (DGCR2)* 遺伝子の rs10160 (カテゴリー 2) は recessive model を適応した時、統合失調症において運動機能と有意な関連を示した。

(4) 22q11.2 領域にある *ubiquitin fusion degradation 1 like (UFD1L)* 遺伝子の rs2238769 (カテゴリー 3) は additive model を適応した時、統合失調症において注意と有意な関連を示した。

(5) 22q11.2 領域にある *T-box 1 (TBX1)* 遺伝子の rs4819522 (カテゴリー 3) は additive & dominant models を適応した時、統合失調症において注意と有意な関連を示した。

(6) 22q11.2 領域にある *kelch-like family member 22 (KLHL22)* 遺伝子の rs1771144 (カテゴリー 3) は dominant model を適応した時、統合失調症において注意と有意な関連を示した。

(7) 22q12.1 領域にある *Aspartate beta-hydroxylase domain containing 2 (ASPHD2)* 遺伝子の rs8136086 (カテゴリー 3) は dominant model を適応した時、統合失調症群において遂行機能と有意な関連を示した。

5 . 考察

(1) 22q12.1 領域では *HPS4* 遺伝子の rs9608491 と rs4822724 が健常対照者のワーキングメモリと有意な関連を示したことは我々の報告(Kuratomi et al 2013)と一致していた。Haploview 4.2 によると、*HPS4* 遺伝子と *ASPHD2* 遺伝子はほぼ 1 つの LD ブロックを構成している。しかし *ASPHD2* 遺伝子は統合失調症群の遂行機能と有意な関連を有した。これらの結果より、この領域が一般的な認知機能に大きな影響を持っていると考えられる。

(2) 統合失調症で認知機能との関連性が見られた 22q11.2 領域の *DGCR2* 遺伝子、*UFD1L* 遺伝子、*TBX1* 遺伝子、*KLHL22* 遺伝子は Haploview 4.2 によると別々の LD ブロックに属する。このなかで *UFD1L* 遺伝子の SNP rs5992403 と統合失調症の認知機能との関係が最近報告された(Ota et al Psychiatry Res 209:110-113, 2013)。我々もこの SNP を解析対象に選択したが、認知機能との有意な相関はなかった。しかし同じ遺伝子内の rs2238769 と統合失調症の注意との有意な関連を見出した。*UFD1L* 遺伝子は神経発達段階で発現が増加すること、統合失調症の case control study で取り上

げられたことのある遺伝子であることは興味深いと考えられる。

(3) 22q11.2 領域の SNP の選定に当たっては、欧米で統合失調症の認知機能との関連性が報告されている *proline dehydrogenase (PRODH)*、*catechol-O-methyltransferase (COMT)* 遺伝子の SNP も含めたが、認知機能との有意な関連性は見いだせなかった。この理由は不明であるが、人種差が関係しているかもしれない。少なくとも日本人では *COMT* 遺伝子と認知機能との関連性はなさそうである。

(4) 本研究で認知機能との有意な関連が見いだされた SNP は カテゴリー 1 の SNP ではなく、むしろ カテゴリー 3 の SNP が多かった。このことはこれまでの case control study で有意差が見いだされた SNP がイントロンに位置するものが多かったことと符合する。イントロンの SNP が何故、認知機能と関連をもつのかは不明であるが、これらを tag SNP に代表させている近傍の SNP が重要なものかもしれない。従って、今後は、ハプロタイプの推定を行ったうえで、ハプロタイプ解析を行っていく必要があると考えられる。

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 7 件)

倉富 剛、秋山一文. 双極性障害研究におけるモデル動物の活用について. 精神科 24:206-211, 2014 (査読なし)

Kuratomi G, Saito A, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K, Inukai T, Mori H, Ohmori K, Akiyama K. Association of the Hermansky-Pudlak type 4 (HPS4) gene variants with cognitive function in patients with schizophrenia and healthy subjects. BMC Psychiatry, 13:276 (30 October), 2013 (査読有)

Saito A, Kuratomi G, Ito C, Matsuoka H, Suzuki T, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K, Fukushima Y, Inukai T, Ohmori K, Akiyama K. An association study of the Hermansky-Pudlak syndrome type 4 gene in schizophrenia patients. Psychiatric Genetics, 23:163-173, 2013. (査読有)

Ishiguro S, Watanabe T, Ueda M, Saeki Y, Hayashi Y, Akiyama K, Saito A, Kato K, Inoue Y, Shimoda K. Determinations of pharmacodynamic trajectory of the therapeutic response to paroxetine in Japanese patients with panic disorder. European Journal of Clinical Pharmacology

67:1213-1221, 2011. (査読有)

Akiyama K., Saito A, Shimoda K. Chronic methamphetamine psychosis after long-term abstinence in Japanese incarcerated patients. American Journal of Addiction 20:240-249, 2011. (査読有)

Saito A, Fujikura-Ouchi Y, Ito C, Matsuoka H, Shimoda K, Akiyama K. An association study on polymorphisms in the PEA15, ENTPD4, and GAS2L1 genes and schizophrenia. Psychiatry Research 185:9-15, 2011. (査読有)

齋藤 淳、倉富 剛、秋山一文、神谷 篤. DISC1 発見からの 10 年 - 研究の発展と課題- 精神科 18:457-463, 2011 (査読なし)

[学会発表](計 6 件)

Arime Y, Akiyama K. The effects of clinically relevant antipsychotics dose regimen on chronic phencyclidine-treated mice. 43th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013) Nov 11, 2013, San Diego, USA

Kuratomi G, Saito A, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K, Akiyama K. Association of genetic variants in the HPS4 gene with cognitive function in schizophrenia patients and healthy subjects. 43th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013) Nov 11, 2013, San Diego, USA

Kuratomi G, Saito A, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K, Akiyama K. Effect of HPS4 gene polymorphism on working memory and executive function in schizophrenia patients. 42th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2012) Oct 17, 2012, New Orleans, USA

Arime Y, Akiyama K. Comparison of behavioral characteristics between genetic and pharmacological animal model of schizophrenia. 42th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2012) Oct 15, 2012, New Orleans, USA

Akiyama K. Workshop: Pan-pacific perspectives on Asian/Pacific Islanders, substance abuse, and their treatment 164th Annual Meeting of American Psychiatric Association, Honolulu, May 14, 2011.

Kuratomi G, Saito A, Ozeki Y, Watanabe T, Fujii K, Shimoda K, Akiyama K.

Association study of HPS4 gene polymorphism with cognitive function in schizophrenia 41th Annual Meeting of

Society for Neuroscience (Neuroscience 2011) Washington DC, November 13, 2011

[図書](計 2 件)

秋山一文、齋藤 淳、倉富 剛. 物質依存の神経化学と薬理. 専門医のための精神科臨床リュミエール 26. pp30-37、中山書店、2011. (査読なし)

秋山一文、齋藤 淳. 覚せい剤依存の基礎. 脳と心のプライマリーケア. 第 8 巻、依存 (福井顕二編) pp244-251, シナジ一、2011 (査読なし)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

秋山 一文 (AKIYAMA KAZUFUMI)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 40150990

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者