

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591683

研究課題名(和文)統合失調症における家系を用いたゲノムワイド相関研究のメタ解析

研究課題名(英文)Meta-analysis to follow-up genome-wide association study in scizophrenia

研究代表者

高橋 栄(Takahashi, Sakae)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：70297802

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：全対象：536 統合失調症・家系(対象：1633名、統合失調症：699名)において12 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)の genotyping が終了した。これらのSNPsは、これまでの genome-wide association study (GWAS) で有望であったものである。このデータを統計解析した結果、2個の遺伝子上のSNPと統合失調症との間に相関を確認できた。英語論文も完成しており、現在、海外の一流誌へ投稿中である。

研究成果の概要(英文)：We have finished genotyping 12 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in 536 schizophrenic families (1633 members including 699 schizophrenics). These SNPs were important in previous genome-wide association study (GWAS). As a result, two genes were significantly associated with schizophrenia. We are submitting the results to a major English journal.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学・臨床精神分子遺伝学

キーワード：統合失調症 ゲノムワイド相関研究 原因遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の発病率は1%で非常に高い。その発症には遺伝が関与していると考えられている。遺伝形式は多因子遺伝である。よって、統合失調症は一般的で (common)、遺伝的に複雑な (complex) 疾患である。これらの要因が、統合失調症・原因遺伝子の同定を複雑にしている。

現在、common-complex disease の原因遺伝子を同定するため、Genome-Wide Association Study (GWAS) が盛んに行われている。GWASでは、何10万から100万以上のマーカーを用い、1~22番染色体を全て網羅した (Genome-Wide) 相関解析を行う。マーカーには、Single Nucleotide Polymorphism (SNP) が Copy Number Variant (CNV) が用いられる。統合失調症でも施行され、いくつかの有望な遺伝子が検出されている。

## 2. 研究の目的

現在までに七つの統合失調症・GWASが終了している (nature 誌掲載: 3研究、nature genetics 誌: 3、molecular psychiatry 誌: 1)。その結果、いくつかの有望な候補遺伝子が検出された。検出された遺伝子のP値は非常に低く、 $P < 1.0 \times 10^{-10}$  程度のものが多くみだされている。

上記のように、GWASでは非常に有意な結果が得られた。しかし、それはGWASのサンプルで得られた結果である。今後は、他のサンプルでの確認が必要となる。今回の研究では、七つの研究を大規模サンプルで追試し、現時点でのGWASの結果をより確実なものにしようと試みた。これにより、真に統合失調症と関連した遺伝子を同定できると思われる。

## 3. 研究の方法

今回は、二つのステップを用い解析した。1) まず、我々が収集したサンプルを解析した。2) 次の解析では、米国・国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) /National Institute of Mental Health (NIMH) のデータを活用した。1) の我々の結果とNIHのデータを組み合わせ、meta-analysisを行った。

### 対象

上記1) の対象は、日本人・統合失調症42家系 (対象: 115名、統合失調症: 62名)、中国人・統合失調症163家系 (対象: 496名、統合失調症: 175名)、台湾人・統合失調症332家系 (対象: 1022名、統合失調症: 462名)、合計: 536家系 (対象: 1633名、統合失調症: 699名) である。日本人は日本大学・医学部・精神医学で、中国人は北京大学・医学部・精

神医学で、台湾人はNIH/NIMHで収集された。現在、これらのサンプルを日本大学・医学部・精神医学で保管している。

上記2) の対象では、NIMHの白人対象 (統合失調症: 7532人、健常者: 7416人) を加えた。これらは、NIMHのデータベースに管理されており、NIHからの許可を得た者しか使うことができない。研究代表者は、この使用許可を取得している。

本研究は日本大学・医学部、北京大学・医学部、NIMHの倫理委員会で承諾を受けている。本研究を十分に説明し、紙面にて同意が得られた者のみを対象とした。

### SNP選択

七つのGWAS研究から、追試に値するSNPを抽出した。検出条件は、1) odds ratioが高い、2) アジア人で検出されやすい、3) 遺伝子上にある、4) シミュレーションで有意な結果が得ると仮定された、である。上記2) に関しては、我々の対象がアジア人 (日本人、中国人、台湾人) であることに基づく。この結果、12個の有望なSNPsが選択された。

### genotyping

上記の12SNPsをgenotypingした。genotypingは、TaqMan SNP Genotyping Assayで行った (7500 Fast Real-Time PCR system; Applied Biosystems, Foster City, CA)。TaqManアッセイができなかったSNPsは、direct sequenceによりgenotypingした (Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzer)。

### 統計解析

統計解析には以下の遺伝統計学的ソフトウェアをつかった:

- 1) Tools for the statistical analysis of family-based association studies (PBAT) version 3.6  
[www.hsph.harvard.edu/clange/default.htm](http://www.hsph.harvard.edu/clange/default.htm)
- 2) Family Based Association Test (FBAT) version 2.0.3  
<http://www.hsph.harvard.edu/fbat/fbat.htm>
- 3) R package version 2.15.3, catmap version 1.6  
<http://www.r-project.org/>
- 4) PLINK version 1.07  
<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>
- 5) Haploview version 4.2  
<http://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>

PBATは、SNP選択の際のシミュレーションに使用した。FBATで我々のサンプルの解析を履行した。PLINKを用い、NIMHからデータをダウンロードした。Haploviewとcatmapでmeta-analysisを行った。

#### 4. 研究成果

全対象において12 SNPsのgenotypingが終了した。Meta-analysisの結果、2個の遺伝子(A、B)上のSNPsと統合失調症との間に相関を確認できた。これらは、過去の研究で最も有望といわれている遺伝子である。

とくに、A遺伝子は、現在もっとも注目されている遺伝子である。統合失調症は脳機能の異常が原因とされている。A遺伝子は、中枢の神経伝達と関係している。したがって、機能的にも統合失調症との関係が示唆される。

このように、今回の研究で非常に有意義な結果が得られた。これにより、統合失調症の病因の解明に寄与できると思われる。現時点において、統合失調症の治療法は確立されていない。統合失調症の病因が解明すれば、治療法の確立に近づけると考えられる。英語論文も完成しており、現在、海外の一流誌へ投稿中である。

#### 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)

Suzuki M, Yamada K, Kanamori T, Konno C, Konno M, Takahashi S, Aramaki O, Takayama T, Uchiyama M: Abdominal paresthesia resembling restless legs syndrome successfully treated with iron supplement: A case report. J Neurol Sci 336: 291-292, 2014. 査読有

Takahashi S: Heterogeneity of Schizophrenia: Genetic and Symptomatic Factors. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 162 B: 648-652, 2013. 査読有

Takahashi S, Suzuki M, Uchiyama M: A case of schizophrenia with meige syndrome induced by perospirone successfully treated with biperiden. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 25:E28, 2013. 査読有

Takahashi S, Suzuki M, Uchiyama M: One-year follow-up study of psychotic patients treated with blonanserin: A case series. ASIA-PACIFIC PSYCHIATRY. 5:164-167, 2013. 査読有

Furihata R, Uchiyama M, Takahashi S, Suzuki M, Konno C, Osaki K, Konno M, Kaneita Y, Ohida T, Akahoshi T,

Hashimoto Shu, Akashiba T: The association between sleep problems and perceived health status: A Japanese nationwide general population survey. Sleep Medicine. 13: 831-837, 2013. 査読有

Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M, Kojima T: Relationships between exploratory eye movement dysfunction and clinical symptoms in schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 66: 187-194, 2012. 査読有

高橋 栄: 「近年における精神医学の進歩 生物学的な側面から」統合失調症. 日大医学雑誌 71: 369-374, 2012. 査読有

[学会発表](計2件)

Nakamura S, Takahashi S, Suzuki T, Oosaki K, Soutome Y, Nagai K, Sagawa T, Uchiyama M: Case history and genome-wide scans for copy number variants (CNVs) in a family with 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS). 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, 2013.6.23-27.

中村桜子, 高橋 栄, 鈴木貴浩, 大寄公一, 早乙女優太, 佐川倫啓, 鈴木正泰, 内山 真: 22番染色体欠失症候群(22q11.2DS)家系の長期経過観察と全ゲノム copy number variants (CNVs) 解析. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012.9.28-30.

[図書](計2件)

高橋栄: メンタル医療 原因解明と診断, 治療の最前線 (糸川 昌成 監修). 精神疾患における診断機器応用の可能性, pp.172-178, シーエムシー出版, 東京, 2013.

高橋 栄, 鈴木正泰, 内山 真, 小島卓也: 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法(三國雅彦・福田正人・功刀 浩 編著). 探索眼球運動による統合失調症の診断, pp55-63, 新興医学出版社, 東京, 2012.

〔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〕(1 件)

ホームページ等

8. 小島卓也, 松島英介, 高橋栄, 安藤克巳: 脳科学辞典(加藤 忠志 編集). 探索眼球運動, Web (<http://bsd.neuroinf.jp>), 2013.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 栄 (Takahashi Sakae) (日本大学・医学部・准教授)

研究者番号: 70297802

(2) 研究分担者

内山 真 (Uchiyama Makoto) (日本大学・医学部・教授)

研究者番号: 20221111

穠山 真由美 (Mayumi Akiyama) (日本大学・医学部・助教) 研究者番号: 50386017

横瀬 宏美 (Yokose Hiromi) (日本大学・医学部・助手)

研究者番号: 40465274

(3) 連携研究者

なし