

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 4 日現在

機関番号：13101
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2011～2012
課題番号：23791312
研究課題名（和文）統合失調症と自閉症スペクトラム障害の遺伝学的な共通性と特有性の解明
研究課題名（英文） Genetic research of schizophrenia and autism
研究代表者
渡部 雄一郎 (WATANABE YUICHIRO)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：90401744

研究成果の概要（和文）：

マイクロ RNA (miRNA) とはタンパク質をコードしない小分子 RNA であり、統合失調症や自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders, ASD) の病態における miRNA の関与が注目されている。統合失調症および ASD のリスク変異を同定するため、1,502 の日本人サンプルについて MIR137 遺伝子をリシーケンスした。同遺伝子の上流と下流に計 4 個の変異を見出したが、統合失調症および ASD との関連は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：

MicroRNAs may play a role in the pathophysiology of schizophrenia and autism spectrum disorders (ASD). To explore risk variations for schizophrenia and ASD, we resequenced MIR137 and performed an association analysis in 1,502 Japanese individuals. By resequencing, we detected four sequence variations in the 5' and 3' flanking regions. These variations did not associate with schizophrenia and ASD. Our resequencing and association analysis of MIR137 failed to find risk variations for schizophrenia and ASD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：精神医学

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、自閉症スペクトラム障害、マイクロ RNA

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症と自閉症スペクトラム障害

統合失調症と自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders, ASD) に共通するリスク変異や各々に特有のリスク変異の存在が明らかにされつつあり (Creps et al., 2010)、両疾患の遺伝学的な共通性と特有性に関心が集まっている。

(2) マイクロ RNA

マイクロ RNA (miRNA) とはタンパク質をコードしない小分子 RNA であり、統合失調症や ASD の病態における miRNA の関与が注目されている (Miller & Wahlestedt,

2010; Xu et al., 2010)。

(3) X 染色体上の miRNA 遺伝子

統合失調症では女性よりも男性の症状が重いこと、ASD では女性よりも男性の有病率が高いことから、X 染色体上に統合失調症および ASD のリスク変異が存在する可能性がある (Piton et al., 2010)。このため、X 染色体上の miRNA 遺伝子は、統合失調症および ASD の有力な候補遺伝子である。Feng et al. (2010) は、X 染色体上の 59 の miRNA 遺伝子の変異を検索し、まれな変異は統合失調症で有意に多かったとしている。一方、ASD との関連については報告がなされていない。

(4) MIR137 遺伝子

ゲノムワイド関連解析のメタ解析において MIR137 遺伝子の一塩基多型と統合失調症との間に最も強い関連が示されたこと (Ripke et al., 2011)、MIR137 遺伝子を含むコピー数多様性 (欠失) が ASD 患者で同定されたことから (Willemsen et al., 2011)、MIR137 遺伝子は統合失調症および ASD の有力な候補遺伝子である。

2. 研究の目的

X 染色体上の miRNA 遺伝子および MIR137 遺伝子のまれな変異が、統合失調症と ASD に共通の、あるいは各々に特有のリスク変異であるかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 倫理的配慮

本研究計画は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会の承認を得ている。対象者には本研究計画について十分な説明を行い、研究参加について書面による同意を得た。

(2) 対象者

統合失調症患者 647 人、ASD 患者 181 人、対照者 674 人、計 1,502 人の日本人である。

(3) リシークエンス

MIR137 遺伝子について、16 本キャピラリー・シーケンシング・システム (ABI 3130x1) を用いた直接シークエンスにより塩基配列を決定した。フォワードおよびリバースプライマーはそれぞれ、5'-GATTTATGGTCCCGTCAAG-3'、5'-CTTCCGGTGAACCAAGTG-3' である。

(4) 多型タイピング

リシークエンスにより同定された variable number of tandem repeat (VNTR) はフラグメント解析によりタイピングした。

4. 研究成果

(1) X 染色体上の miRNA 遺伝子

X 染色体上の miRNA 遺伝子については、PCR の条件設定がうまくいかず、リシークエンスに至らなかった。

(2) MIR137 遺伝子

MIR137 遺伝子については、リシークエンスにより同遺伝子の上流と下流に計 4 個の変異を見出した。しかし、これらの変異と統合失調症あるいは ASD との有意な関連は認められなかった。なお、ASD については VNTR のタイピングが実施できていないことから、以下の表では統合失調症との関連解析の結果のみ

を示す。

表 1. 一塩基多様性

多様性	レアアレル		P
	統合失調症	対照	
g.98511534G>C	0	1	1.000
g.98511769G>T	8	5	0.414
g.98511780T>C	0	1	1.000

表 2. VNTR

アレル	統合失調症	対照	P
2	1	1	1.000
3	915	979	0.280
4	255	253	0.554
5	73	55	0.070
6	27	23	0.480
7	15	26	0.118
8	8	10	0.815
9	0	1	1.000

(3) 考察

1,502 の日本人サンプルについて MIR137 遺伝子 リシークエンスし、その上流と下流に計 4 個の変異を見出した。これらの変異の中で、VNTR は機能的な変異であることが示唆されている (Bemis et al., 2008)。この VNTR を含め統合失調症あるいは ASD との有意な関連は認められなかった。ただし、本研究のサンプルサイズは十分でなく、より大規模なサンプルを用いたさらなる研究が必要である。

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 14 件)

- (1) Furukawa, M., Tochigi, M., Otowa, T., Arinami, T., Inada, T., Ujike, H., Watanabe, Y., Iwata, N., Itokawa, M., Kunugi, H., Hashimoto, R., Ozaki, N., Kakiuchi, C., Kasai, K., Sasaki, T.: An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5 (CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatric Genetics* doi: 10.1097/YPG.0b013e328360c8be, 2013. 査読あり
- (2) Egawa, J., Nunokawa, A., Shibuya, M., Watanabe, Y., Kaneko, N., Igeta, H., Someya, T.: Resequencing and association analysis of MIR137 with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67(4): 277-279, 2013. 査読あり

- (3) Ikeda, M., Aleksic, B., Yamada, K., Iwayama-Shigeno, Y., Matsuo, K., Numata, S., Watanabe, Y., Ohnuma, T., Kaneko, T., Fukuo, Y., Okochi, T., Toyota, T., Hattori, E., Shimodera, S., Itakura, M., Nunokawa, A., Shibata, N., Tanaka, H., Yoneda, H., Arai, H., Someya, T., Ohmori, T., Yoshikawa, T., Ozaki, N., Iwata, N.: Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Molecular Psychiatry* 18(6): 636-638, 2013. 査読あり
- (4) Egawa, J., Watanabe, Y. (co-first author), Endo, T., Tamura, R., Masuzawa, N., Someya, T.: Association between OXTR and clinical phenotypes of autism spectrum disorders. *Psychiatry* 208(1): 99-100, 2013. 査読あり
- (5) Shibata, H., Yamamoto, K., Sun, Z., Oka, A., Inoko, H., Arinami, T., Inada, T., Ujike, H., Itokawa, M., Tochigi, M., Watanabe, Y., Someya, T., Kunugi, H., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Fukumaki, Y.: Genome-wide association study of schizophrenia using microsatellite markers in the Japanese population. *Psychiatric Genetics* 23(3): 117-123, 2013. 査読あり
- (6) Watanabe, Y., Nunokawa, A., Someya, T.: Association of the BDNF C270T polymorphism with schizophrenia: An updated meta-analysis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67(2): 123-125, 2013. 査読あり
- (7) Supriyanto, I., Watanabe, Y., Mouri, K., Shiroya, K., Ratta-Apha, W., Yoshida, M., Tamiya, G., Sasada, T., Eguchi, N., Okazaki, K., Shirakawa, O., Someya, T., Hishimoto, A.: A missense mutation in the ITGA8 gene, a cell adhesion molecule gene, is associated with schizophrenia in Japanese female patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 347-352, 2013. 査読あり
- (8) Watanabe, Y., Kaneko, N., Nunokawa, A., Shibuya, M., Egawa, J., Someya, T.: Oxytocin receptor (OXTR) gene and risk of schizophrenia: Case-control and family-based analyses and meta-analysis in a Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 66(7): 622, 2012. 査読あり
- (9) Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Shibuya, M., Egawa, J., Someya, T.: Supportive evidence for the association between the Gln2Pro polymorphism in the SIGMAR1 gene and schizophrenia in the Japanese population: A case-control study and an updated meta-analysis. *Schizophrenia Research* 141(2-3): 279-280, 2012. 査読あり
- (10) Watanabe, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Shibuya, M., Egawa, J., Fukui, N., Someya, T.: Case-control study and meta-analysis of Ser311Cys polymorphism in the DRD2 gene demonstrate lack of association with risk of for schizophrenia in the Japanese population. *Genetics and Molecular Research* 11: 1142-1145, 2012. 査読あり
- (11) Egawa, J., Watanabe, Y., Nunokawa, A., Endo, T., Kaneko, K., Tamura, R., Sugiyama, T., Someya, T.: A detailed association analysis between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and autism spectrum disorders in a Japanese population. *Psychiatry Research* 196: 320-322, 2012. 査読あり
- (12) Watanabe, Y., Egawa, J., Iijima, Y., Nunokawa, A., Kaneko, N., Shibuya, M., Arinami, T., Ujike, H., Inada, T., Iwata, N., Tochigi, M., Kunugi, H., Itokawa, M., Ozaki, N., Hashimoto, R., Someya, T.: A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research* 137: 264-266, 2012. 査読あり
- (13) Horiuchi, Y., Iida, S., Koga, M., Ishiguro, H., Iijima, Y., Inada, T., Watanabe, Y., Someya, T., Ujike, H., Iwata, N., Ozaki, N., Kunugi, H., Tochigi, M., Itokawa, M., Arai, M., Niizato, N., Iritani, S., Kakita, A., Takahashi, H., Nawa, H., Arinami, T.: Association of SNPs linked to

increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 159B: 30-37, 2012. 査読あり

- (14) Deng, X., Takaki, H., Wang, L., Kuroki, T., Nakahara, T., Hashimoto, K., Ninomiya, N., Arinami, T., Inada, T., Ujike, H., Itokawa, M., Tochigi, M., Watanabe, Y., Someya, T., Kunugi, H., Iwata, N., Ozaki, N., Shibata, H., Fukumaki, Y.: Positive association of phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia. American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics 156: 850-858, 2011. 査読あり

[学会発表] (計 3 件)

- ① Egawa J, Watanabe Y, Nunokawa A, Endo T, Kaneko N, Tamura R, Sugiyama T, Someya T: Rare missense variations of TPH2 and risk of autism: Exon resequencing and association analysis. 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry and 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry 2012. 9. 30-10. 1. Kobe
- ② Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Egawa J, Fukui N, Igeta H, Someya T: Case-control study and meta-analysis did not confirm an association between DRD2 Ser311Cys and schizophrenia in the Japanese population. 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry and 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry 2012. 9. 30-10. 1. Kobe
- ③ Nunokawa A, Watanabe Y, Kaneko N, Shibuya M, Igeta H, Someya T: A case-control study and meta-analysis of association between a common copy number variation of the glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1) gene and schizophrenia. 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry and 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry 2012. 9. 30-10. 1. Kobe

[図書] (計 2 件)

- (1) Lam YWF, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Watanabe Y, Suzuki Y, Someya T: Pharmacogenomics in psychiatric disorders. In Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation. Eds. Lam YWF, Cavallari L. pp191-223. Elsevier. 2013.
- (2) 北村秀明, 渡部雄一郎, 染矢俊幸: 統合失調症研究の最近の進歩. 統合失調症の新たなストラテジー—非定型抗精神病薬によるアプローチ—(石郷岡純, 岡崎祐士, 樋口輝彦編). pp2-9. 先端医学社. 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 雄一郎 (WATANABE YUICHIRO)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 90401744