

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 5月 20日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791331

研究課題名（和文）統合失調症のリスク遺伝子 CHI3L1 の機能解析

研究課題名（英文） Functional analysis of schizophrenia risk gene CHI3L1

研究代表者

山森 英長（YAMAMORI HIDENAGA）

大阪大学大学院・医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：90570250

研究成果の概要（和文）：

本研究では、申請者らが、日本人サンプルを含むメタ解析において、統合失調症との関連を報告した、CHI3L1 遺伝子の、認知機能、脳 MRI 画像、性格傾向、神経生理機能などのヒト脳の表現型との関連を検討し、またその遺伝子の発現変動、動物や細胞レベルでの機能等も網羅的に検討することを目的としている。我々は、統合失調症患者由来リンパ芽球における、CHI3L1 遺伝子発現変化、リスク多型と CHI3L1 発現との関連、性格傾向である自己超越性 Self-Transcendence (ST) との関連を見出した。

研究成果の概要（英文）：

We recently reported a significant association between schizophrenia and SNP rs4950928, which is located in the promoter region of the CHI3L1 gene, in a Japanese population. The aim of this study is to see the effect of CHI3L1 gene on various phenotypes of brain, like neurocognition, neuroimaging, neurophysiology, personality trait and gene expressions. We also investigated the differential expression of this gene in schizophrenia. We found the differential expression of CHI3L1 gene in schizophrenia. We also found the association between the risk SNP and the personality trait; Self-Transcendence or the expression of this gene and protein.

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	3,200,000	960,000	4,160,000

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、CHI3L1、脳表現型

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は特有の症状によって規定される多因子性の症候群であり、家族集積性が高く、遺伝要因と環境要因の両方によって発症すると考えられているが、その発症機序はいまだ不明のままである。統合失調症のリスク遺伝子として DISC1 (disrupted in schizophrenia 1)、Dysbindin、Neuregulin1、G72、COMT (catechol-O-methyltransferase) などが見つかってきているが、他にも多数あると考えられており、これらのリスク遺伝子

は、発症リスクに弱い影響を持つと想定されており、関連解析において常に再現されるには限らないという問題点がある。また統合失調症の死後脳の研究において、神経伝達物質、シナプス関連分子、統合失調症関連遺伝子等の発現変化の報告があり、これらの分子の病態への関与が示唆されているが、死後脳は入手困難な上、死後時間、死因、薬物療法等の影響を受けるため研究結果が一致しないことも多い。これらの問題から、関連解析からも、死後脳研究からも有力な統合失調症関連

遺伝子の同定は困難なことが多い。これらの問題を解決するため、関連解析で特定された遺伝子と、認知機能、脳 MRI 画像、性格傾向、認知課題時の脳血流変化、神経生理機能などのヒト脳の表現型との関連を検討し、またその遺伝子の発現変動、動物や細胞レベルでの機能等も網羅的に検討することで、有力な遺伝子を同定して行く方法が有効であると考えられる。これは、統合失調症のリスク遺伝子は、その発症リスクを直接的に高めるのではなく、統合失調症にて認められる特徴的な神経生物学的な障害である中間表現型を規定し、その結果、統合失調症の発症リスクを高めるといった概念に基づくものである。ただし、このような手法を用いたヒトでの解析はまだほとんどなされていない。その理由は、複数の解析技術をひとつのラボで行うことの困難さとそのサンプル収集の困難さにある。認知機能、MRI 画像、脳血流変化、神経生理機能などの脳科学研究は、それ自体でひとつのラボにて行うものであり、これらに加えて、さらにまったく異分野の遺伝子解析を行うことは大変困難であるからである。しかも、これらの脳機能の表現型の研究は、20-30 例で十分な検討が可能であるが、遺伝子解析を加えると、最低でも 100 例、通常は 200 例のサンプルサイズが解析に必要である。その上、その分子の機能を理解するためには分子生物学的実験も行う必要があり、それらすべてを一人の研究者またはひとつのラボで統括して行うこと非常に困難である。よって、このようなヒトにおける統合的な大規模研究は、今までほとんどなされていないのが現状である。

CHI3L1 遺伝子は、分化、細胞保護、炎症や、組織リモデリングに関与していると言われており、これまで喘息、潰瘍性大腸炎等の炎症性疾患や、乳癌や大腸癌等の癌との関連が報告されている。我々は、CHI3L1 遺伝子と統合失調症との関連をメタ解析で報告した。我々が見出した CHI3L1 遺伝子の統合失調症のリスク多型はプロモーター領域にあり、統合失調症において CHI3L1 遺伝子の発現が変わることでこれらの機能に異変を来し、病態に関与していることも考えられる。以上のことから、CHI3L1 遺伝子のリスク多型の遺伝子発現への影響、認知機能、脳構造、神経生理機能等中間表現型との関連、更にはほとんどわかっていない CHI3L1 遺伝子の神経系における機能の解析を行うことは非常に意義深いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、日本人サンプルを含むメタ解析において、統合失調症との関連を報告した、CHI3L1 遺伝子の、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

機能などのヒト脳の表現型との関連を検討し、またその遺伝子の発現変動、動物や細胞レベルでの機能等も網羅的に検討することを目的とする。

本研究の独創性は、脳科学、遺伝学、分子生物学の技術を統合してヒトの脳神経回路の分子メカニズムを解明する点である。このような研究は、背景に述べたような困難さから、未だ殆ど行われていない。申請者は認知機能、性格傾向、脳画像、神経生理機能などのヒトの脳表現型のあらゆる側面に関する研究を行い、その分子基盤について動物レベルや細胞レベルにおいても研究を遂行する。

このように CHI3L1 が統合失調症と関連していることが示された場合、統合失調症における分子遺伝学的基盤が明らかになり、生物学的な病態の理解が進み両疾患の予防、早期診断、早期介入および治療に役立ち、意義深いと考えられる。

3. 研究の方法

CHI3L1 遺伝子の統合失調症のリスク多型はプロモーター領域にあり、統合失調症において CHI3L1 遺伝子の発現が変わることでその機能に異変を来し、病態に関与していることも考えられる。そこで、統合失調症死後脳や統合失調症由来のリンパ芽球を用いて遺伝子多型の遺伝子発現への影響を検討する。

統合失調症と健常者 35 例ずつの死後脳サンプルと 45 例ずつのリンパ芽球サンプルから Total RNA を抽出し、CHI3L1 遺伝子発現量をリアルタイム PCR 法にて測定する。CHI3L1 遺伝子のリスク多型は、タックマン法を用いてタイピングする。CHI3L1 遺伝子発現とリスク多型との関連からリスク多型の CHI3L1 遺伝子発現への影響を検討する。次に、統合失調症に特徴的に障害され統合失調症のリスクに関連するといわれている神経生物学的な表現型である中間表現型とリスク多型の関連を検討する。中間表現型として、記憶、知能などの認知機能、脳 MRI 画像、神経生理機能を測定したゲノムサンプル（統合失調症 100 例と健常者 300 例）を用いる。さらに培養神経細胞や、統合失調症患者由来のリンパ芽球を用いて、CHI3L1 の細胞保護作用への影響等の機能解析を行う。

リスク多型との関連を検討する、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、三次元脳構造画像や拡散テンソル画像などの脳 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は既に保有している。また、既に収集したゲノムサンプルを活用する。また CHI3L1 遺伝子の細胞における機能解析を行うためのリンパ芽球等のサンプルも保有しており、分子生物学的解析を行うための

整った環境で研究を遂行する。

4. 研究成果

平成 23 年度は、統合失調症と CHI3L1 遺伝子との関連を明らかにするために、統合失調症患者および健常対照群の死後脳やリンパ芽球における CHI3L1 遺伝子発現測定し、統合失調症患者由来リンパ芽球において、CHI3L1 遺伝子発現が変化している事を見出した。また、リンパ芽球における CHI3L1 遺伝子発現とリスク多型との関連、統合失調症患者由来の血清における CHI3L1 遺伝子由来の蛋白とリスク多型との関連を見出した。統合失調症のリスクに関連するといわれている神経生物学的な表現型への影響では、CHI3L1 遺伝子のリスク多型が、性格傾向である自己超越性 Self-Transcendence (ST) に影響を与える事を見出している。平成 24 年度は、神経生物学的な表現型として、知能などの認知機能、脳 MRI 画像、神経生理機能と CHI3L1 遺伝子リスク多型の関連を検討したが、これらと、CHI3L1 遺伝子のリスク多型との関連を見出す事はできなかった。

本研究の独創性・新規性は、脳科学、遺伝学、分子生物学の技術を統合してヒトの脳神経回路の分子メカニズムを解明する点である。申請者は、CHI3L1 遺伝子の発現変動、CHI3L1 遺伝子リスク多型の血清蛋白への影響、性格傾向への影響を見出した。CHI3L1 が統合失調症と多面的に関連していることが示されており、統合失調症における分子遺伝学的基盤に、CHI3L1 が重要な役割を果たしている事が明らかになり、疾患の早期介入および治療に役立つ事が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

- 1) Umeda-Yano S, Hashimoto R, Yamamori H, Okada T, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M. The regulation of gene expression involved in TGF- β signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. Schizophr Res, (e-pub)2013.2 10.1016/j.schres
- 2) 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. Schizophrenia Bulletin. (e-pub) 2012.3
- 3) 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. 14(2):100-13, 2013.3 10.3109/15622975.2011.591826 査読あり

- 4) 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. 14(2):114-20, 2013.3 10.3109/15622975.2011.604350 査読あり
- 5) Okada T, Hashimoto R, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUnii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. Schizophr Res, 141(2-3):277-8, 2012.11 10.1016/j.schres.2012.08.015. 査読あり
- 6) 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 Research, 198(1):7-11, 2012.6 10.1016/j.psychres.2011.12.018 査読あり
- 7) 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, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRGN gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 159B(4):405-13, 2012.6 10.1002/ajmg.b.32043 査読あり
- 8) 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. 4

10.1371/journal.pone.0035696 査読あり

- 9) 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, 513(3):204-208, 2012. 2 査読あり

〔学会発表〕(計 21 件)

- 1) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における 23 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：副作用によって中止した症例の転帰について、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(18), 2012. ポスター
- 2) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWAS で報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析-Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain-、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 3) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum(2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7), 2012. 口演
- 4) 山森英長、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、伊藤彰、武田雅俊、Schizophrenia associated promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. 第 33 回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター

〔図書〕(計 1 件)

- 1) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにお

ける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、臨床精神薬理 15:1841-1855, 2012. 11 星和書店

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山森 英長 (YAMAMORI HIDENAGA)
大阪大学大学院・医学系研究科・寄附講座
助教
研究者番号：90570250

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし