

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 6 月 15 日現在

機関番号 :	34401
研究種目 :	若手研究(B)
研究期間 :	2011~2012
課題番号 :	23791356
研究課題名(和文)	非定型精神病の全ゲノム関連解析法を用いた遺伝学的解明
研究課題名(英文)	Genome-Wide association study of atypical psychosis
研究代表者	
金沢 徹文 (KANAZAWA TETSUFUMI)	
大阪医科大学・医学部・助教	
研究者番号 :	20534100

研究成果の概要(和文) : 全ゲノム関連解析法を用いて非定型精神病患者(n=47)DNAと正常対象者(n=882)DNA情報の比較を行い疾患感受性遺伝子の探索を行った。結果として単一のSNPがgenome-wide significance($5E-8$)を超えることはなかったものの、rs245914($p=1.61E-8$, CHN2 gene), rs12196860($p=2.45E-8$, CPVL gene), rs12105421($5.31E-8$)などがtop hitの多型として挙げられた。また統合失調症と同様に6番染色体上MHC領域にピークを示すことなどが明らかとなった。さらに非定型精神病患者の遺伝情報は二大精神病(統合失調症と気分障害)のうちどちらに近接するかについてVEGAS解析を用いて調べたところ、統計学的な有意差をもって統合失調症の遺伝情報に近似することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文) :

The most significant SNPs were detected around the CHN2/CPVL genes (rs245914, $p=1.6\times 10^{-7}$), COL21A1 gene (rs12196860, $p=2.45\times 10^{-7}$), and PYGL/TRIM9 genes (rs1959536, $p=7.73\times 10^{-7}$), although none of the single-nucleotide polymorphisms exhibited genome-wide significance ($p=5\times 10^{-8}$). One of the highest peaks was detected on the major histocompatibility complex region, where large SZ GWASs have previously disclosed an association. The gene-based analysis suggested significant enrichment between SZ and atypical psychosis ($p=0.01$), but not BD. CONCLUSIONS: This study provides clues about the types of patient whose diagnosis lies between SZ and BD. Studies with larger samples are required to determine the causal variant.

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：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：非定型精神病、臨床診断基準、GWAS

1. 研究開始当初の背景

慢性の経過をたどる統合失調症に対して、急性の発症後に良好な経過をたどる一群は非定型精神病(急性精神病)とされ、日本の臨床現場で有用な疾患単位であり続けた歴史がある。識者らによる新しい診断基準の作成を受け、これを踏まえた遺伝子採取を行った上で、世界でも最先端の遺伝子解析手法(全ゲノム関連解析 GWAS)を用い非定型精神病的な遺伝的病因を調査する。世界的な精神科遺伝研究の趨勢は DSM などの操作的診断基準に対し否定的な見解が相次いでおり、新しい精神病研究の枠組みを作成していく過程の中で重要なターニングポイントとなりうる研究成果を目指す。

2. 研究の目的

上に同じ

3. 研究の方法

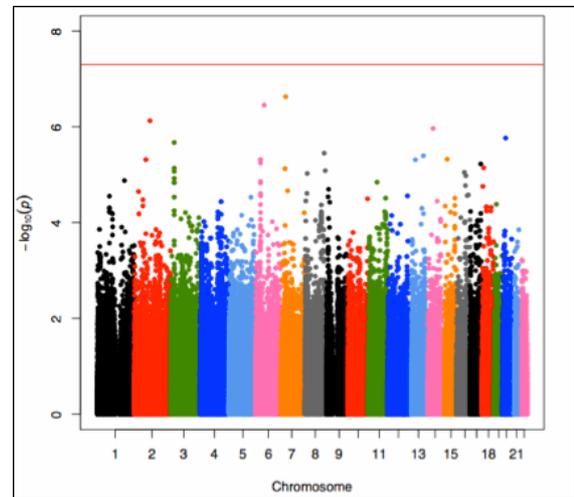
大阪医科大学倫理審査委員会・ゲノム委員会において、本研究課題は承認されており、その承認内容に基づき全対象者に、文書による説明を行い、本人の同意署名を得たうえで遺伝子などは採取されており、今後も同様に行う。ゲノムサンプルは新しい診断基準に基づき、可能な限りサンプルを増やしていく。DNA 抽出は大阪医科大学精神神経科研究室で行い、チップ解析は藤田保健衛生大学で行う。両研究室で統計解析を行い、随時専門誌に投稿、発表を行っていく。

4. 研究成果

全ゲノム関連解析法を用いて非定型精神病患者(n=47)DNAと正常対象者(n=882)DNA情報の比較を行い疾患感受性遺伝子の探索を行った。結果として単一のSNPがgenome-wide

significance($5E-8$)を超えることはなかったものの、rs245914($p=1.61E-8$, CHN2 gene), rs12196860($p=2.45E-8$, CPVL gene), rs12105421($5.31E-8$)などがtop hitの多型として挙げられた(表1)。また統合失調症と同様に6番染色体上MHC領域にピークを示すことなどが明らかとなった(図1)。

図1: 非定型精神病におけるマンハッタンプロット

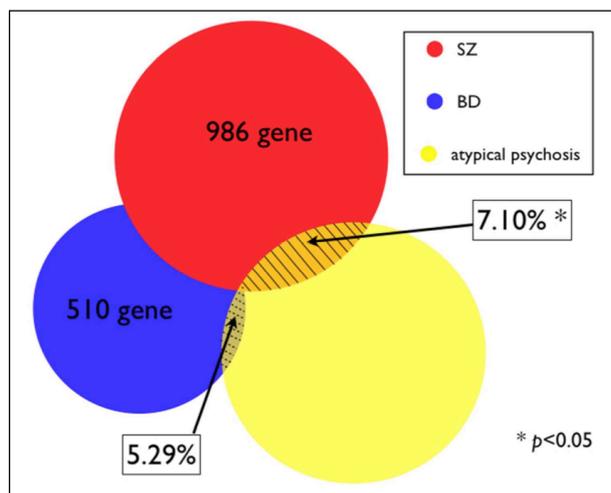


さらに非定型精神病患者の遺伝情報は二大精神病(統合失調症と気分障害)のうちどちらに近接するかについてVEGAS解析を用いて調べたところ、統計学的な有意差をもって統合失調症の遺伝情報に近似することが明らかとなった(図2)。なおこれらの結果は専門誌(American Journal of Medical Genetics PartB)に既にアクセプトされ、印刷中である。今後はこの研究結果をもとにして分子遺伝学的な手法を用いて機能解析を進めると同時に、内因性精神病的な枠組みを再構築していくための礎としていきたい。

表1: 非定型精神病の責任遺伝子

Rank	SNP	Chromosome	Position	Reference allele	p	Closest gene
1	rs245914	7	29218159	G	1.61×10^{-7}	CHN2, CPVL
2	rs12196860	6	55950374	A	2.45×10^{-7}	COL21A1
3	rs12105421	2	103576088	C	5.31×10^{-7}	
4	rs1959536	14	51446771	C	7.73×10^{-7}	PYGL, TRIM9
5	rs6081541	20	19212890	A	1.24×10^{-6}	SLC24A3
6	rs4619807	3	23193928	A	1.55×10^{-6}	UBE2E2, RPL24P7
7	rs16902460	8	128920197	G	2.61×10^{-6}	PVT1
8	rs1572591	13	102060076	A	2.99×10^{-6}	ITGBL1, NALCN
9	rs8029989	15	38733847	A	3.54×10^{-6}	FAM98B, RASGRP1
10	rs2736172	6	31590898	G	3.60×10^{-6}	MICB, TNF

図2 二大精神病との近接



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 2 件)

1. Tetsufumi Kanazawa

Genome-Wide Association Study of Atypical Psychosis

American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics

2013 in printing

2. 金沢徹文

非定型精神病の新しい診断基準 生物学的研

究への応用

最新精神医学 2013 in printing

3. 久保洋一郎、山内繁、堤淳、金沢徹文、康純、米田博

非定型精神病の生物学

Schizophrenia Frontier, 12,210-214, 2012.

4. 金沢徹文

ストレスによって急性発症する疾患 (非定型精神病を中心として)

女性心身医学, 16,242-245, 2012.

5. 堤 淳、守谷真樹子、金子貴雄、金沢徹文、康純、米田博

薬疹のため薬物治療困難な易再燃性の非定型精神病患者の寛解維持に継続 m-ETC が有用であった症例

Bipolar Disorder, 9,22-28, 2011.

[学会発表] (計 3 件)

1. Tetsufumi Kanazawa

Genome-Wide Association Study of Atypical Psychosis

21th World Congress of Psychiatric Genetics (招待講演) 2013年10月17日~10月21日 (Boston)

2. Tetsufumi Kanazawa

Genome-Wide Association Study of Atypical Psychosis

11th World Congress of Biological Psychiatry 2013年6月23日~6月27日 (Kyoto)

3. 金沢徹文

非定型精神病の全ゲノム関連解析

第108回日本精神神経学会学術総会 (招待講演) 2012年5月24日~5月26日 (札幌コンベンションセンター)

4. 金沢徹文、堤淳、康純、米田博

ストレスによって急性発症する疾患 (非定型精神病を中心として)

女性心身医学会（招待講演）2011年7月23
日（東京慈恵会医科大学）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金沢 徹文 (KANAZAWA TETSUFUMI)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：20534100