

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861002

研究課題名(和文)統合失調症リスク遺伝子TCF4の中間表現型および機能解析

研究課題名(英文)Endophenotypes and functional analysis of schizophrenia risk gene TCF4

研究代表者

藤本 美智子(Fujimoto, Michiko)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50647625

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：Transcription factor 4 (TCF4) 遺伝子多型は、全ゲノム関連解析(GWAS)で同定された遺伝子の中でもヒトの脳機能との関連が報告されている遺伝子である。TCF4の遺伝子多型rs2958182は中国人において統合失調症と関連することが報告されており、日本人にも共通して存在する。本研究では統合失調症の病態におけるTCF4の関連を調べたところ、危険対立遺伝子(T)を持つ患者は、持たない患者と比べて性格傾向を見る自記式質問紙TCIにおいて新奇性追求が低いことを見出した。また、危険対立遺伝子(T)を持つ患者は、持たない患者と比べて後部帯状回の灰白質体積が小さいことを見出した。

研究成果の概要(英文)：Transcription factor 4 (TCF4) gene polymorphism is reported to be associated with the human brain function in the genome-wide association study (GWAS). The previous paper showed that the TCF4 polymorphism rs2958182 was related with schizophrenia in Han Chinese. Since rs2958182 is also a common polymorphism in Japanese, we performed the association study between TCF4 and schizophrenia in Japanese population. In our study, the patients with the risk allele T of rs2958182 showed low Novelty Seeking in the Temperament and Character Inventory, a self-administered questionnaire. We also found the gray matter volume of the posterior cingulum was smaller in the patients with the risk allele T of rs2958182 than that in the patients without risk allele T.

研究分野：医歯薬学

キーワード：統合失調症 中間表現型 遺伝子多型 遺伝子解析 生物学的精神医学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、幻覚妄想、意欲低下、認知機能障害が認められ、社会的機能の低下を呈する精神障害である。また、発症脆弱性について遺伝率 80%の多因子遺伝疾患である。このような多因子遺伝に関与している遺伝子は多数あり、それぞれが小さな効果を持つと考えられている。近年、多数のサンプルを用いた全ゲノム関連解析 (GWAS) により統合失調症と関連するいくつかの遺伝子多型が同定されている [zinc-finger protein 804A (ZNF804A)、major histocompatibility complex (MHC) 領域、neurogranin (NRGN)、Transcription factor 4 (TCF4)]。これらの遺伝子の中で、我々はこれまで ZNF804A、NRGN について統合失調症及びその中間表現型との関連をいくつか報告した。TCF4 遺伝子多型は、GWAS で同定された遺伝子の中でも精神発達遅滞と関連するなど、ヒト脳機能との関連が報告されている遺伝子である。また、TCF4 の遺伝子多型 rs2958182 は中国人において統合失調症と関連することが報告されている。このような理由で、本研究では TCF4 の認知機能、生理機能、脳構造などとの関連を調べることで統合失調症の病態の追究につながると考えた。

2. 研究の目的

近年、何万ものサンプルを用いた GWAS が行われ、統合失調症に関わるいくつかの遺伝子が同定されてきている。中国人での再現研究において、TCF4 の遺伝子多型 rs2958182 が統合失調症と関連することが報告されているが、この遺伝子多型の機能はよく分かっていない。本研究では、日本人における TCF4 と統合失調症との関連、さらにその危険対立遺伝子多型の遺伝子発現やスプライシングに対する影響、統合失調症により障害される認知機能、脳構造、神経生理機能との関連についての検討を行う事を目的とし研究を行った。

3. 研究の方法

統合失調症と健常者約 2000 名ずつの DNA を用いて TCF4 遺伝子全体を網羅する遺伝子多型を選択した。近年の関連研究では、遺伝子を網羅するような一塩基多型の選択が必要であることから、TCF4 を網羅シタグとなる一塩基多型を選択し TaqMan 法を用いて遺伝子多型を同定した。また TCF4 を全長に渡り分析することにより、データベースに登録されている遺伝子多型以外の新規の多型の存在を確認し、統合失調症との関連も検討した。さらに、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 RNA を抽出し、TCF4 発現とそのスプライシング変異の発現量をリアルタイム PCR 法にて測定した。そして TCF4 遺伝子発現と危険対立遺伝子多型の機能について関連を検討した。

次に、統合失調症に特徴的に障害され統合失調症の危険因子に関連すると言われていた中間表現型と危険対立遺伝子多型の関連を検討した。中間表現型とは遺伝学的な研究における表現型で、遺伝子と病気という表現型の中間に存在する表現型を標的にすることが病態の解明につながるという考えから生まれた概念である。中間表現型として、言語性記憶、視覚制記憶、注意・集中力、遅延再生記憶、言語流調性、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、resting state の機能的 MRI などの脳 MRI 画像、驚愕刺激や探索的眼球運動などの神経生理機能などがある。本研究ではこれらを測定した遺伝子サンプル (統合失調症 400 例と健常者 600 例) を用いて、遺伝子と中間表現型との関連を調べた。

4. 研究成果

中国人において統合失調症との関連が報告された TCF4 の遺伝子多型 rs2958182 は日本人にも共通した遺伝子多型である。この遺伝子多型の機能解明のために統合失調症で障害される認知機能、生理機能、脳構造を用いた中間表現型解析を行った。その結果、危険対立遺伝子 (T) を持つ患者は、持たない患者と比べて、性格傾向を見る自記式質問紙 TC1 において新規性追求が低いことを見出した。また、125 名の統合失調症患者と 333 名の健常者において、危険対立遺伝子 (T) を持つ患者は、持たない患者と比べて後部帯状回の灰白質体積が小さいことを見出した。なお、死後脳サンプルを使用して背外側前頭前皮質における TCF の遺伝子発現量を測定した。その結果、いずれの施設の死後脳サンプルにおいても、健常者と統合失調症患者に明らかな遺伝子発現量の違いはみられなかった。今回の結果からは成人統合失調症患者において、TCF4 の遺伝子発現については健常者と明らかな違いはないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Watanabe Y, Fukunaga M, Takeda M. Imaging genetics and psychiatric disorders. *Curr Mol Med*. 15(2):168-75, 2015. doi: 10.2174/1566524015666150303104159.

査読あり

Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Iwase M, Takeda M. An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 160(1-3):228-9, 2014.12 doi: 10.1016/j.schres.2014.10.023. 査読あり

Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi

- K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Ochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, Ozaki N. Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Translational Psychiatry*, 4:e472, 2014. doi:10.1038/tp.2014.110. 査読あり
- Yamamori H, Hashimoto R, Fujita Y, Numata S, Yasuda Y, Fujimoto M, Ohi K, Umeda-Yano S, Ito A, Ohmori T, Hashimoto K, Takeda M. Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci Lett*, 582:93-8, 2014. doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.052. 査読あり
- Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hirai Y, Yamamori H, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Annals of General Psychiatry*, 13:22. 2014.8 doi: 10.1186/s12991-014-0022-2. 査読あり
- Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N. Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One*, 11:9(8):e104619, 2014.8 doi: 10.1371/journal.pone.0104619. 査読あり
- Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(7):534-541, 2014.7 doi: 10.1111/pcn.12165. 査読あり
- Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fujino H, Takeda M. Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J Psychiatr*, 22;4(2):42-48, 2014.6 doi: 10.5498/wjp.v4.i2.42. 査読あり
- Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ikeda K. Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 5(2):1000178, 2014.6 doi: 10.4172/2155-6105.1000178. 査読あり
- Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Fukunaga M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Watanabe Y, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior temporal gyrus volume. *Cortex*, 58C:23-26, 2014.6 doi: 10.1016/j.cortex.2014.05.011. 査読あり
- Horiguchi M, Ohi K, Hashimoto R, Hao Q, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects intelligence quotient in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(6):456-62, 2014.6 doi: 10.1111/pcn.12157. 査読あり
- Umeda-Yano S, Hashimoto R, Yamamori H, Wickert CS, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified in GWAS of the postmortem brain tissues from patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 568(2014):12-16, 2014.3 doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.031. 査読あり
- Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fujino H, Horiguchi M, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism of the GTP cyclohydrolase I gene predicts attention performance. *Neurosci Lett*, 566(2014):46-49, 2014.3 doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.019. 査読あり
- Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia. *Journal of Human Genetics*, 58(10):700-5, 2013.10 doi:

10.1038/jhg.2013.82. 査読あり
Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. Behavioral and Brain Functions, 9(1):40, 2013.10 doi: 10.1186/1744-9081-9-40. 査読あり
Ohi K, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Nakatani N, Kamino K, Takeda M. How to diagnose the 22q11.2 deletion syndrome in patients with schizophrenia: a case report. Annals of General Psychiatry, 12(1):29, 2013.9 doi: 10.1186/1744-859X-12-29. 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

藤本美智子、橋本亮太、三浦健一郎、山森英長、安田由華、大井一高、岩瀬真生、武田雅俊、統合失調症における生物学的マーカーとしての眼球運動スコアの信頼性、第 10 回統合失調症学会、東京、3.27-28(28), 2015. ポスター
Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia; Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. 2014 American College of Neuropsychopharmacology(ACNP), Phoenix, U.S.A., 12.7-11(9),2014. Poster
橋本亮太、山森英長、梅田知美、藤本美智子、安田由華、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来サンプルを用いた統合失調症の病態解明研究、第 11 回 NDDC-JSG 会議、大阪、10.7,2014 口演
藤本美智子、橋本亮太、三浦健一郎、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岩瀬真生、武田雅俊、統合失調症の生物学的マーカーとしての眼球運動スコアの開発、An integrated eye movement score for biological marker of schizophrenia 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. ポスター
Fujimoto M, Hashimoto R, Miura K, Yamamori H, Yasuda Y, Ohi K, Umeda-Yano S, Takeda M. Eye movement abnormalities in patients with schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 6.23-27(27), 2013. poster

〔図書〕(計 5 件)

橋本亮太、安田由華、山森英長、藤本美智子、武田雅俊、治療抵抗性統合失調症の治療戦略と病態研究-真の治療抵抗性統合失調症と見かけ上の治療抵抗性統合失調症、臨床精神薬理、17(12):1595-1604, 2014.12 星和書店
橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、急性期から回復期の治療、統合失調症ケーススタディー-症例が導く社会復帰・QOL 向上への道-、14-16, 2014.8 メディカルレビュー社
橋本亮太、山森英長、安田由華、藤本美智子、武田雅俊、大阪大学では前薬をある程度継続しながら導入するのですか?クロザピン 100 の Q&A- 治療抵抗性への挑戦-、72-74, 2014.6 星和書店
橋本亮太、山森英長、安田由華、藤本美智子、武田雅俊、大阪大学での増量、減量方法のテクニックを教えてください、クロザピン 100 の Q&A- 治療抵抗性への挑戦-、75-77, 2014.6 星和書店
橋本亮太、山森英長、安田由華、藤本美智子、武田雅俊、クロザピン治療中のてんかん発作について教えてください、クロザピン 100 の Q&A- 治療抵抗性への挑戦-、186-188, 2014.6 星和書店

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.sp-web.sakura.ne.jp/lab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本 美智子 (FUJIMOTO MICHIKO)
大阪大学医学部附属病院
医員
研究者番号：50647625