

包括的なゲノム解析に基づく統合失調症の遺伝子ネットワーク障害の解明

尾崎紀夫, アレクシッチ・ブランコ, 久島 周

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野

【研究の背景】

申請者は統合失調症を対象にゲノムコピー数変異 (CNV) 解析を実施し、1q21.1 欠失、3q29 欠失、16p11.2 重複、22q11.2 欠失など頻度は稀であるが、オッズ比 10 以上の発症に強い影響をもつ CNV を同定し、本疾患の遺伝的異質性の一端を明らかにした。患者で同定した多様な CNV が全体としてどのような遺伝子ネットワークを障害するかを明らかにすることは、統合失調症の病態解明だけでなく、ターゲット分子の同定など創薬において重要と考えられる。

【目 的】

統合失調症の CNV データの *in silico* 解析から、統合失調症で共通して障害される遺伝子ネットワークを同定する。

【方 法】

CNV 解析: 統合失調症患者 1699 名、健常者 824 名を対象にアレイ CGH を用いた全ゲノム CNV 解析を実施した。アレイ CGH データからの CNV のコールは、Nexus Copy Number software v7.5 の Fast Adaptive States Segmentation Technique 2 algorithm を用いて実施した。CNV データの quality control を経て、頻度 1% 以下の稀な CNV を得た。

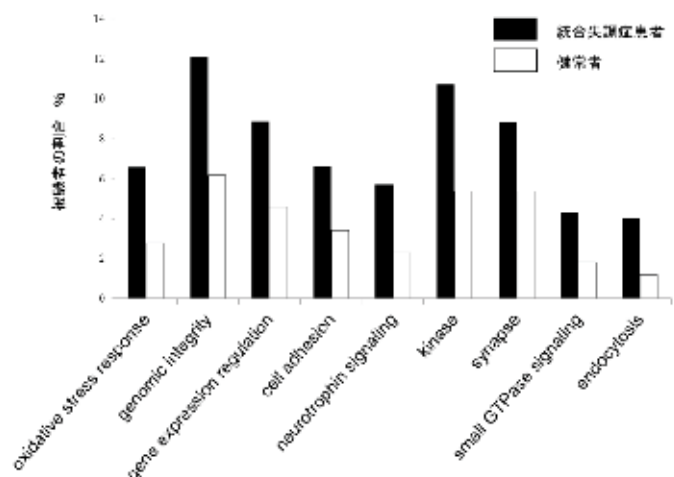
Gene set analysis: 患者 CNV が健常者 CNV に比べて、有意に多く集積する遺伝子セットを見出すために実施した。Gene Ontology system の遺伝子セット (GO セット) を用いて、Raychaudhuri らによって報告されたロジスティック回帰分析に基づいた方法で解析した。この方法は、患者と健常者間の CNV 数と CNV サイズの違いを補正した解析法である。多重比較の補正は false discovery rate を用いて実施し、有意水準を 0.01 とした。

【結 果】

統合失調症 1699 名と健常者 824 名の CNV 解析から、合わせて 7066 個の稀な CNV を同定した。この CNV データを用いて、gene set analysis を実施した結果、53 の遺伝子セットに患者 CNV の有意な集積を見出した ($q < 0.01$)。患者 CNV が相対的に最も多く集積した遺伝子セットは「GO:0000302 response to reactive oxygen species (OR = 15.28)」であった。53 の遺伝子セットの中で、統合失調症の分子病態との関連が強く示唆されるセットは 31 (58%) あり、機能的に次の 9 つのカテゴリーに区分することができた。

1. Oxidative stress response、2. genomic integrity、3. gene expression regulation、4. cell adhesion、5. neurotrophin signaling、6. Kinase、7. Synapse、8. small GTPase signaling、9. endocytosis

1-9 に関連した CNV をもつ患者・健常者の割合を右図で示した。



【考 察】

統合失調症の大規模 CNV データから病態に関わる 9 つの遺伝子ネットワークを見出した。本疾患の病態にシナプス異常が関与することは多数の研究で支持されているが、CNV データでも確認できた。統合失調症の病態に酸化ストレス応答の異常が関連するとの知見が増えているが、その遺伝的基盤を明らかにすることができた。genomic integrity (DNA repair、DNA replication、DNA recombination などの遺伝子セットを含む) は、酸化ストレス応答とともに、ゲノム不安定性の関与の重要性を示唆した。近年、統合失調症において *de novo* 変異を含む稀な CNV の増加が複数報告されており、興味深い所見と言える。キナーゼ（特にセリン／スレオニンタンパク質キナーゼ）や細胞接着の障害も、病態との関連が報告されていたが、CNV データでもそれを支持する結果を得た。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

CNV 解析から統合失調症の病態に関与する 9 つの遺伝子ネットワークを同定し、病態解明に繋がる成果を得た。特にゲノム不安定性の関与はこれまで十分検討されて来なかった体細胞変異の関与を示唆する所見である。本研究結果が新しい機序に基づいた治療薬の開発に繋がることが期待される。

【参考・引用文献】

1. Raychaudhuri S, et al. PLoS Genet. 2010 Sep 9;6(9):e1001097.