

統合失調症の遺伝的リスク同定：GWAS データを利用して

池田匡志，岩田仲生

藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学

【研究の背景】

統合失調症 (SCZ) の遺伝率は 80%と報告され、遺伝要因が疾患リスクに大きく寄与していると考えられている。実際、近年の全ゲノム関連解析 (GWAS) の結果を鑑みると、複数の「確実」と言えるリスク遺伝子の同定に成功している。しかし、それら遺伝子多型の effect size は極めて小さいために、既存のサンプル数では、type II error をおこしている可能性もある。

【目 的】

本研究では、既に完了している日本人 SCZ GWAS データを利用し、より検出力の高い解析として、1) 遺伝子単位で SCZ リスクを検討する「gene-based」解析、および 2) 既知の機能的グルーピングである KEGG や Gene Ontology (GO) など「パスウェイ」が、SCZ リスクに寄与しうるかを検討する「パスウェイ解析」を実施する。

【方 法】

日本人統合失調症の全ゲノム関連解析 (GWAS) データの対象は、2,054 SCZ vs 2,923 control (Illumina OmniExpressExome) のデータを用いた。

Gene-based 解析では VEGAS、パスウェイ解析では INRICH というソフトを用い、関連を検討した。

【結 果】

Gene-based 解析で最も有意となった領域は 1 番染色体の *SLC45A3* (solute carrier family 45 member 3) が位置する領域でこの遺伝子の Gene-based P 値は 1×10^{-5} であった。本領域は、日本人パーキンソン病の感受性領域であり、統合失調症との関連に興味もたれる。

他方、パスウェイ解析で最も有意な関連は「protein targeting to mitochondrion」のパスウェイであり、 $P < 1 \times 10^{-3}$ を認めた。

しかし、多重比較を考慮すると、これら両解析において、有意な関連は認められなかった。

【考 察】

本解析では、SNP をグルーピングすることで疾患感受性に対する effect size が大きくなることを期待した gene-based 解析およびパスウェイ解析を施行した。しかし、本サンプル数では、有意な関連は得られず、原因として検出力不足の可能性が示唆される。

従って、より大きなサンプル数を用いた GWAS データを利用し、より確からしい結果を得ていく必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

白人サンプルを基盤とした GWAS のメガ解析)PGC)では、すでに 100 領域以上のリスクを同定している。ただし、それらの effect size は、極めて小さく、臨床応用(例えば診断)に耐えられるものではない。本研究では、機能的グルーピングを行うことで、effect size が上り、関連を検出しやすくなることを期待したが、明確なリスクとしては同定できなかった。

SNP-based の解析にせよ、グルーピングを行った解析のいずれにおいても、サンプル数を増やすことは、検出力が上がる。特に、白人と異なり、日本人は民族が均一であるというアドバンテージを活かせれば、より高い検出力が期待できる。Effect size が適当な大きさに、かつ確定的なリスク同定後に、ゲノム創薬を始めとした臨床応用への展開が開かれるため、今後もサンプル拡大を図っていく。

【参考・引用文献】

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, “Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci” Nature, 511, P421-27