

統合失調症のゲノムコピー数変異解析に基づいた臨床表現型の検討

久島 周, 尾崎紀夫

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】

近年のゲノム解析技術の進歩を背景に、統合失調症の発症に強い影響を与える頻度の稀なゲノム変異が同定されつつある。とくにゲノムコピー数変異(copy number variation; CNV)は染色体上の 1kb 以上にわたるゲノム DNA が、通常 2 コピーのところ、1 コピー以下(欠失)、あるいは 3 コピー以上(重複)となる変化を指し、統合失調症を含む精神疾患や神経発達症の発症に関与することが知られている。我々も統合失調症患者を対象に CNV 解析を実施し、患者の 9%で発症に影響を及ぼす頻度の稀(1%未満)な CNVを同定した。しかし、発症関連 CNVと患者の臨床表現型の関連性については未だ不明の点が多い。

【目 的】

本研究では、発症に関連した CNV をもつ統合失調症患者の臨床表現型の情報を後方視的に収集・分析し、発症関連 CNV の臨床的特徴を明らかにする。

【方 法】

既に実施済みの統合失調症の全ゲノム CNV 解析(対象:DSM-IV-TR の基準で統合失調症と診断された患者 1699 名)において、American college of medical genetics のガイドラインの基準で発症関連とされた CNV をもつ患者を対象に、臨床表現型の情報を収集した。具体的には、カルテなどの医療情報から、発症年齢、発達歴、精神症状、治療内容と治療抵抗性、脳画像所見などの情報を収集し、分析を行った。治療抵抗性の定義については、1) 2 種類以上の異なる化学的クラスの抗精神病薬による治療を、クロルプロマジン換算 1,000mg/日以上で 6 週間にわたり 3 クール以上受けたにもかかわらず著明な症状の改善がないこと、2) その間良好な機能を示したことがないこと、とした。発症関連 CNV をもつ患者群と比較するために、発症関連 CNV を持たない患者についても治療抵抗性の有無を調べ、発症関連 CNV と治療抵抗性の関連を検討した。

本研究は、名古屋大学医学部および研究協力機関である東京都医学総合研究所、大阪大学、新潟大学、富山大学、藤田保健衛生大学、理化学研究所、徳島大学、Chang Gung University(台湾)の倫理委員会で承認を得て、被験者には書面による説明を行い、同意を得たうえで実施した。

【結 果】

発症関連 CNV をもつ統合失調症患者 153 名中、108 名から臨床情報を得ることができ、表現型との関連性を検討した。その結果、発症関連 CNV をもつ患者の約 40%で先天性・神経発達上の表現型を認めた(知的能力障害、発達遅延、先天性心疾患など)。さらに発症関連 CNV をもつ患者は抗精神病薬に対して抵抗性を示す率が有意に高いことも明らかにした(発症関連 CNV をもつ患者 36%、発症関連 CNV を持たない患者 17%、オッズ比 2.8、 $P=0.0036$ 、two-sided Fisher's exact test)。特に発症関連 CNV を 2 つもつ患者($n=5$)は、1 つもつ患者と比較して、抗精神病薬の投与量が有意に多く

($1,396 \pm 695$ mg/day vs. 807 ± 615 mg/day, $P = 0.04$, two-sided Student's t-test)、発症年齢が有意に若いことから (17.2 ± 2.2 years vs. 25.2 ± 7.4 years, $P = 7.0 \times 10^{-5}$, two-sided Welch's t-test)、症状がより重篤であることが確認できた。

【考 察】

本研究から、発症関連 CNV をもつ患者で、先天性・神経発達上の表現型が高率に認められた。統合失調症の発症に関連した CNV の多くは、神経発達症(自閉スペクトラム症、知的能力障害など)や先天性疾患との関連が報告されており、今回の結果はそれと一致している。さらに発症関連 CNV をもつ患者では抗精神病薬に対する抵抗性も高いことを明らかにし、CNV 解析結果が薬物反応性や予後の予測、有効性の高い薬剤選択に役立つ可能性を示した。本解析は解析サンプル数が不十分であるため、多種類の発症関連 CNV をひとまとめにして解析したが、将来的にはさらに解析サンプルを拡大し、同一 CNV を持つ患者についてより多数例の情報を収集し、検討する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症の発症に関与する CNV が知られているが、その臨床的意義はこれまで不明であった。本研究では、発症関連 CNV が先天性・神経発達上の表現型と関連し、さらに抗精神病薬治療に対する抵抗性にも関連することから、ゲノム解析に基づいた薬物反応性や予後の予測に役立つ可能性がある。

【参考・引用文献】

- 1: Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. Mol Psychiatry. in press.