

## 統合失調症における CRP のエピゲノム解析

沼田周助, 木下 誠, 大森哲郎

徳島大学大学院医歯薬学研究部 精神医学分野

### 【研究の背景】

炎症マーカーの1つであるCRP(C-reactive protein)濃度の統合失調症における高値が報告されている(Fernandes BS et al. 2016)。しかしながら、CRP の統合失調症の分子生物学的病態機序は未だ十分に解明されていない。

### 【目 的】

本研究では、環境要因によって変化した遺伝子発現に影響することが知られている DNA メチル化修飾に注目し、統合失調症患者における血清 CRP 濃度の DNA メチル化への影響を調べた。

### 【方 法】

徳島大学病院精神科神経科を受診した DSM-5 の基準に合致する統合失調症の男性患者 42 名から、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会ならびに徳島大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会で承認されたプロトコールに基づき文書によるインフォームドコンセントを得て、静脈血採血を行った。抽出したゲノミック DNA を用いて、パイサイフアイト処理後、Illumina 社製の Infinium<sup>®</sup> HumanMethylation450 BeadChips で DNA メチル化レベルを測定した(485,577 CpG サイト)。抽出した血清を用いて、Nephelometric Immunoassay で CRP 濃度を測定した(assay の CRP の測定感度は 0.02mg/dl 以上)。解析には R を使用し、従属変数を DNA メチル化レベル、独立変数を標準化を行った血清 CRP 濃度、年齢、推定血液細胞成分割合、クロルプロマジン換算量として線形回帰分析を行った。

### 【結 果】

統合失調症患者 42 名の内、CRP 濃度>0.02mg/dl であった 39 サンプルを最終解析に用いた。メチル化アレイの解析の対象とした 370,554 サイトの内、血清 CRP 濃度の DNA メチル化レベルへの影響を 150 サイトで認め、111 サイトで血清 CRP 濃度と DNA メチル化レベルの両者に負の相関を示した。

### 【考 察】

本研究により、特定の遺伝子において血清 CRP 濃度が DNA メチル化修飾レベルに影響を与える可能性が示唆された。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究成果は統合失調症の炎症病態解明や治療法開発の一助になると思われる。

### 【参考・引用文献】

Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, Nardin P, Gonçalves CA, Berk M. C-reactive

protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. 2016 (4):554-64.