

精神疾患の統合的ゲノム解析と分子病態研究

久島 周¹⁾, 有岡祐子²⁾, アレクシッチ・ブランコ²⁾, 尾崎紀夫²⁾

1) 名古屋大学 高等研究院

2) 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】

ゲノム解析技術の進展を背景に、精神疾患の発症に関与するゲノム変異が同定されつつある。特に、頻度の稀なゲノムコピー数変異(CNV)は、統合失調症(SCZ)、自閉スペクトラム症(ASD)、双極性障害(BP)の発症に強く関与することが明らかになりつつある。またこれらの研究から、3 疾患の病因・病態上の重複を示唆する知見も増えているが、その全貌は明らかになっていない。

【目 的】

本研究では SCZ、ASD、BP の 3 大精神疾患を対象に CNV 解析を実施し、各疾患の病因・病態における CNV の役割を明らかにする。具体的には、各疾患において発症関連 CNV と疾患パスウェイを同定し、3 疾患の間での重複について検討する。加えて、SCZ 患者で同定した RELN 欠失に着目し、患者 iPS 細胞を用いて本欠失がニューロン遊走に与える影響を検討し、脳病態における意義を明らかにする。

【方 法】

- 1) CNV 解析と発症関連 CNV の同定: SCZ2458 名、ASD1108 名、BP1040 名(いずれも DSM-5 で診断)、健常者 2095 名を対象に高解像度アレイ CGH を用いて CNV 解析を実施した。Nexus Copy Number software で CNV のコーリングと quality control を行い、頻度 1% 以下の稀な CNV を得た。American College of Medical Genetics の判定基準に基づき、発症に関連する CNV を同定した。
- 2) 疾患パスウェイの同定: 疾患ごとに Gene ontology に基づいた遺伝子セット解析を行い、患者 CNV が有意に集積する遺伝子セット、すなわち、疾患パスウェイを探索した。解析はロジスティック回帰分析で実施した。
- 3) iPS 細胞を用いた病態解析: RELN(リーリン) 遺伝子は脳発達期のニューロン遊走に重要な遺伝子であり、SCZ や ASD との関連性が知られている。RELN 欠失を有する SCZ 患者から iPS 細胞を樹立し、分化誘導したニューロンを matrigel コート皿に添加して、その遊走を 15 分ごとに観察した。

【結 果】

- 1) 発症関連 CNV については、SCZ、ASD、BP の各患者群で 8.2%、7.8%、5.9% の頻度で同定した。個々の CNV に関しては、ASD と 22q11.2 重複、SCZ と 1q21.1 欠失、22q11.2 欠失、47,XXX/47,XXY の統計学的に有意な関連を認めた。3 疾患に共通する発症関連 CNV は 13 個同定した(CNTN6 欠失、MBD5 欠失、NRXN1 欠失、16p13.11 重複など)。
- 2) BP、SCZ、ASD の CNV は各 16、161、107 個の遺伝子セットに有意($P < 0.01$)に集積した。その結果、BP では脂質代謝や免疫反応に関与するパスウェイを見出した。一方、SCZ や ASD では、シナプス、遺伝子発現制御、MAPK シグナリング、低分子量 GTP タンパク質シグナル、酸化ストレス応答に加え、BP と共通のパスウェイ(脂質代謝)を見出した。

- 3) RELN 欠失 SCZ 患者由来のニューロンを matrigel コート皿に添加して遊走を観察したところ、遊走方向が一定せず、蛇行した。健常者由来ニューロンでは認めなかったことから、RELN 欠失に関連した遊走異常と考えられた。

【考 察】

SCZ、ASD、BP の 3 疾患は症候学的に区別されているが、最近の疫学研究から 3 疾患には共通の遺伝要因の存在が示唆されている。本研究では、患者の 5.9~8.2%に発症関連 CNV を同定し、3 疾患共通の CNV を 13 個確認したことから、3 疾患の遺伝要因の共通性を支持する。疾患パスウェイにおいても、ASD と SCZ で多数の共通パスウェイを同定し、さらに BP との重複も一部認めたことから分子病態上の共通性も示唆された。RELN 欠失 SCZ 患者のニューロンで遊走異常を認めたことから、本欠失が関連した病態に脳発達期におけるニューロンの遊走異常が関与することが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

SCZ、ASD、BP の 3 疾患は、臨床症状に基づく操作的診断基準によって異なる疾患として診断されている。しかし、本研究から、上記 3 疾患には共通の CNV や疾患パスウェイが同定されたことから、病因・病態上の重複が存在することが示唆された。RELN 欠失患者の iPS 細胞解析のように、今後は発症関連 CNV に基づいたモデル生物を用いて、脳病態の解明や新規治療薬の開発が進むことが期待される。

【参考・引用文献】

Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Okada T, Uno Y, Morikawa M, Ishizuka K, Shiino T, Kimura H, Arioka Y, Yoshimi A, Takasaki Y, Yu Y, Nakamura Y, Yamamoto M, Iidaka T, Iritani S, Inada T, Ogawa N, Shishido E, Torii Y, Kawano N, Omura Y, Yoshikawa T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ikeda M, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Someya T, Watanabe Y, Egawa J, Nunokawa A, Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Kobori A, Suzuki M, Takahashi T, Usami M, Kodaira M, Watanabe K, Sasaki T, Kuwabara H, Tochigi M, Nishimura F, Yamasue H, Eriguchi Y, Benner S, Kojima M, Yassin W, Munesue T, Yokoyama S, Kimura R, Funabiki Y, Kosaka H, Ishitobi M, Ohmori T, Numata S, Yoshikawa T, Toyota T, Yamakawa K, Suzuki T, Inoue Y, Nakaoka K, Goto YI, Inagaki M, Hashimoto N, Kusumi I, Son S, Murai T, Ikegame T, Okada N, Kasai K, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep.* 2018 Sep 11;24(11):2838-2856.