

## SPATA7 遺伝子と統合失調症：罹患同胞対・はとこ婚両親エクソーム解析からの展開

渡部雄一郎

新潟大学大学院医歯学総合研究科 精神医学分野

### 【研究の背景】

統合失調症の病態解明や根本的治療法開発の分子基盤を得るため、頻度は稀だが効果の大きいリスク遺伝子を同定しようと、ゲノム中の全エクソンをシーケンスするエクソーム解析が行われるようになり、SETD1A 遺伝子が同定された (Singh et al., 2016)。しかし、遺伝要因の一部が明らかにされたに過ぎず、さらなる研究が必要である。

われわれは、統合失調症罹患同胞対・はとこ婚両親の家系を対象としてエクソーム解析を行い、SPATA7 遺伝子に稀な複合ヘテロ接合のミスセンス変異 (Asp134Gly と Ile332Thr) を同定した。

### 【目 的】

われわれが統合失調症の候補リスク遺伝子として見出した SPATA7 遺伝子と統合失調症との関連を確認することを目的として、SPATA7 遺伝子シーケンスおよび症例・対照研究を行った。

### 【方 法】

SPATA7 遺伝子シーケンスの対象は両親サンプルが利用可能な 137 家系の罹患者 142 人である。SPATA7 遺伝子のタンパク質コード領域 (NM\_018418) をシーケンスし、稀な潜性変異を検索した。なお、対象者のうち 32 人についてはエクソーム解析データを用い、残る 110 人はサンガー法によりシーケンスした。

症例・対照研究の対象は統合失調症患者 2,756 人 (男性 1,435 人、平均年齢  $48.1 \pm 15.2$  歳) および対照者 2,646 人 (男性 1,227 人、平均年齢  $43.8 \pm 15.8$  歳) である。エクソーム解析および SPATA7 遺伝子により同定された稀な潜性変異を、TaqMan 法によりジェノタイプングした。

### 【結 果】

SPATA7 遺伝子シーケンスでは 8 個の変異が検出されたが、潜性変異は同定されなかった。症例・対照研究では、Asp134Gly 変異は症例および対照のいずれにも検出されず、Ile332Thr 変異は症例 2,732 人中 5 人、対照 2,627 人中 1 人に同定された。

### 【考 察】

本研究では、SPATA7 遺伝子の潜性変異と統合失調症との有意な関連は認められなかった。SPATA7 遺伝子は Leber 先天性黒内障 III 型の責任遺伝子であり、機能喪失型 (フレームシフトまたはナンセンス) の潜性変異が複数同定されている (Wang et al., 2009)。統合失調症に関して、白人を対象としたエクソーム解析では、SPATA7 遺伝子の稀な変異との有意な関連は報告されていない (Purcell et al., 2014)。これらのことから、SPATA7 遺伝子は統合失調症の発症に大きな効果をもつリスク遺伝子ではない可能性が示唆された (Igeta et al., 2019)。

**【臨床的意義・臨床への貢献度】**

本研究では SPATA7 遺伝子と統合失調症との関連を確認することはできなかったが、分子遺伝研究をさらに進め、統合失調症の発症に大きな効果をもつリスク遺伝子を同定できれば、統合失調症の病態を解明し、根本的治療法を開発するための分子基盤が得られるという意義がある。

**【参考・引用文献】**

Igeta H, et al. Rare compound heterozygous missense *SPATA7* variations and risk of schizophrenia; whole-exome sequencing in a consanguineous family with affected siblings, follow-up sequencing and a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019 15: 2353-2363.

Purcell SM, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014 506: 185-190.

Singh T, et al. Rare loss-of-function variants in *SETD1A* are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci* 2016 19: 571-577.

Wang H, et al. Mutations in *SPATA7* cause Leber congenital amaurosis and juvenile retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 2009 84: 380-387.