

## 新規の病態解明を企図した統合失調症多発家系のロングリードシーケンス

木村大樹

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】

統合失調症(SCZ)は遺伝率が高いことが知られ、SCZの病態解明を企図し、全ゲノム解析を用いて、SCZ発症に関連する頻度の低いゲノムバリエントの同定が世界中で試みられている。近年、ロングリードシーケンスにより、中規模サイズの挿入欠失や繰り返し配列数の変異が同定可能となっている。また、従来のSCZ関連バリエントを探索するゲノム解析は、本人と両親を対象としたトリオ解析による *de novo* 変異(両親に存在せず患者で初めて同定される新規突然変異)の同定が主で、SCZが集積する多発家系内で患者間が共有する変異の検討がなされていない。

### 【目 的】

本研究では、SCZの多発家系症例から従来の全ゲノム解析法では発症脆弱性変異が同定されない家系を抽出し、ロングリードによる全ゲノムシーケンスを実施し、SCZ発症に関連する新規のバリエントの同定を目標とした。

### 【方 法】

ロングリードの解析の対象を決めるためにまず、申請者が所属する研究室が保有するSCZ多発14家系(同一家系において、少なくとも2人以上がSCZの家系)のエクソーム解析を実施する。その後、家系解析として、多発家系内で患者群に共有する変異を抽出する。以上から、従来の全ゲノム解析手法によって発症脆弱性変異が未同定となる家系の抽出を行う。その後、SCZ発症関連ゲノム変異が同定されなかった家系を対象に、PacBio社 Sequel IIを用いて、ロングリードの全ゲノムシーケンスを行い、従来の全ゲノム解析では同定困難であったSCZ関連バリエントの同定を試みる計画とした。

### 【結 果】

SCZ多発14家系のエクソーム解析と家系解析(文献)により、530個のゲノムバリエントが、各多発家系内においてSCZ患者群で共有された。9多発家系において、SCZ患者間で共有するLoss-of-function変異が脳に発現する遺伝子内にて同定された。これらのゲノムバリエントが存在する遺伝子に関して、Gene Ontology解析を実施した結果、カルシウムチャネル機能に関連する遺伝子群でエンリッチしていることが示された。

### 【考 察】

2022年現在、1サンプルあたりのロングリードシーケンスに要する価格の問題により、解析対象サンプルを慎重に選定する必要がある。本研究結果は、ロングリード解析を実施する対象となるSCZ多発家系の抽出に有用であると考えられた。引き続き、ロングリード解析対象サンプルの選定方法の確立、ロングリード解析実施のための環境構築を行う必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究を通じて SCZ 多発家系のシーケンス解析によって発症に強い影響を及ぼし得るバリエーションが同定されることを証明し、SCZ 患者・家族に対してシーケンス解析を実施して遺伝カウンセリングを行う意義を示した。

【文 献】

Toyama M, Takasaki Y, Branko A, Kimura H (corresponding author), Kato H, Nawa Y, Kushima I, Ishizuka K, Shimamura T, Ogi T, Ozaki N. Exome sequencing of Japanese schizophrenia multiplex families supports the involvement of calcium channels. PLoS One. 2022 17(5): e0268321