

統合失調症の発症に大きな効果をもつデノボ変異の同定

渡部雄一郎

新潟大学医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター

【研究の背景】

国外では統合失調症患者・両親家系の大規模サンプルを用いた全エクソームシーケンスにより、デノボ変異が統合失調症の発症に大きな効果をもつことが示されている (Singh et al., 2022)。一方、国内からは少数家系を対象とした報告がなされているのみである (Nishi et al., 2017; Toyama et al., 2022; Loe-Mie et al., 2024)。

デノボ変異には生殖細胞系列変異と体細胞変異が含まれるが、体細胞変異が統合失調症の発症リスクに寄与するかどうかについては未だ解明されていない。

【目 的】

統合失調症の発症に大きな効果をもつデノボの生殖細胞系列変異と体細胞変異を同定することが本研究の目的である。

【方 法】

本研究は、人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針や個人情報保護法を遵守し、新潟大学および共同研究機関の遺伝子倫理審査委員会承認されている。対象者や代諾者から書面にて研究参加の同意を得た。

対象は統合失調症患者・両親 150 家系であり、患者には高深度 (460×)、両親には通常深度 (116×) の全エクソームシーケンスを実施した。検出された稀な非同義デノボ生殖細胞系列および体細胞変異は、それぞれサンガーシーケンスおよび超高深度標的アンプリコンシーケンス (71,375×) を用いて検証した。また、遺伝子オントロジー解析を行い、名目上有意な ($P < 0.01$) タームを選択した。

【結 果】

これまでに、83 家系の全エクソームシーケンスを実施し、67 家系 (患者 73 人・両親 134 人) のデータを解析した。86 個の稀な非同義デノボ生殖細胞系列変異が検出され、サンガーシーケンスにより一塩基変異 59/64 個 (92%) と挿入・欠失 7/22 個 (32%) の計 62 個が検証された。検出された稀な非同義デノボ体細胞変異 101 個 (一塩基変異 91 個と挿入・欠失 10 個) のうち 82 個を超高深度標的アンプリコンシーケンスしたところ、一塩基変異 74/75 個 (99%) と挿入・欠失 5/7 個 (71%) の計 79 個が検証された。

デノボ体細胞変異 98 個 (検証された 79 個と検証に用いなかった 19 個) の遺伝子オントロジー解析では、アクチンフィラメントやアクチン細胞骨格など 9 個のタームが名目上有意であった。一方、デノボ生殖細胞系列変異 62 個の遺伝子オントロジー解析で名目上有意であったタームは、外部刺激に対する反応の調節のみであった。

【考 察】

統合失調症患者・両親 67 家系において、全エクソームシーケンスにより稀な非同義デノボ変異を網羅的に解析し、生殖

細胞系列変異 62 個と体細胞変異 98 個を同定した。本研究は統合失調症患者・両親におけるデノボ体細胞変異に関する初の報告であり、本研究の結果からデノボ生殖細胞系列変異のみならずデノボ体細胞変異も統合失調症の発症リスクに寄与している可能性が示唆された (Watanabe et al., 2025)。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により統合失調症の発症に大きな効果をもつ可能性があるデノボの生殖細胞系列変異と体細胞変異が同定された。この成果を基盤として、遺伝子改変動物のモデル研究、患者死後脳の遺伝子発現解析などに発展させ、統合失調症の分子病態解明を目指す。統合失調症の分子病態が解明されれば、信頼性・妥当性の高い診断法や根本的治療法の開発につながるという臨床的意義がある。

【参考・引用文献】

Singh T, Poterba T, Curtis D et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature* 2022; 604: 509–516.

Nishi A, Numata S, Tajima A et al. De novo non-synonymous TBL1XR1 mutation alters Wnt signaling activity. *Sci. Rep.* 2017; 7: 2887.

Toyama M, Takasaki Y, Branko A et al. Exome sequencing of Japanese schizophrenia multiplex families supports the involvement of calcium ion channels. *PLoS One* 2022; 17: e0268321.

Loe-Mie Y, Plançon C, Dubertret C et al. De novo variants found in three distinct schizophrenia populations hit a common core gene network related to microtubule and actin cytoskeleton gene ontology classes. *Life* 2024; 14: 244.

Watanabe Y, Nishioka M, Morikawa R et al. Rare nonsynonymous germline and mosaic de novo variants in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2025; 79: 37–44.