

2018年10月3日
藤田保健衛生大学
理化学研究所

日本最大の全ゲノム解析で統合失調症の新規リスク遺伝子同定に成功

日本人統合失調症のリスク遺伝子は民族を超えて他の精神疾患と共通する

本研究は、藤田保健衛生大学医学部精神神経科学の池田匡志准教授、岩田仲生教授、理化学研究所統合生命医科学研究センターの久保充明副センター長（研究当時）、国立循環器病研究センターの高橋篤部長（理化学研究所生命医科学研究センター・客員主管研究員）、京都大学の鎌谷洋一郎准教授（理化学研究所生命医科学研究センター・チームリーダー兼務）らを含め、18の大学・施設・研究チームと共同で行われた研究の成果です。

統合失調症とは

「統合失調症」は、思春期以後に発症し、幻覚・妄想といった陽性症状、感情鈍麻・意欲の減退・社会的引きこもりなどの陰性症状、さらには認知機能障害などを特徴とする疾患です。その有病率は、どの民族でもおよそ100人に1人といわれており、決して稀な疾患ではありません。

双生児研究・家計研究などの結果から、発症には遺伝的要因がかなりの割合で関与することがわかっていますが、詳細な原因は未だ不明です。

研究成果のポイント

- ◇ 統合失調症の有病率は1%程度と推測され、その病態生理は完全に解明できていません。
- ◇ 本研究では、統合失調症のリスク遺伝子同定を目的に、**過去最大規模となる約2千人の統合失調症サンプルと約7千人の対照者（全て日本人）を用いた全ゲノム関連解析**を行いました。
- ◇ さらに独立した追試サンプルとして**約4千人の統合失調症サンプルと5万人を超える対照者を用い、全ゲノム関連解析の結果の確認**をしました。
- ◇ 統合的解析の結果、日本人統合失調症と関連する**新規リスクを3個**を同定しました。
- ◇ それら遺伝子の機能と統合失調症との関係は、現時点ではつきりしませんが、今後新たな治療ターゲットとして有望であると言えます。
- ◇ 白人を中心とした統合失調症全ゲノム関連解析の結果を結合した解析も実施し、さらに**12個の新規リスク**を同定しています。
- ◇ また、本結果を利用し、遺伝的共通性を日本人—白人統合失調症で検出することが出来ました。さらに、統合失調症の近縁精神疾患である双極性障害と、民族を超えた遺伝的共通性を見出すことが出来ました。

この研究は日本医療研究開発機構の脳科学研究戦略推進プログラム「課題F 健康脳（うつ病等に関する研究）」、同「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）」、「オーダーメイド医療の実現プログラム」、「先端ゲノム研究開発」、日本学術振興会「科研費」、文部科学省「私学ブランディング事業」の一環として行われたもので、その研究成果は国際科学誌 Schizophrenia Bulletin に、2018年10月3日（日本時間10月4日）にオンライン版で発表されました。

「研究の背景」

「統合失調症」は、思春期以後に発症し、幻覚・妄想といった陽性症状、感情鈍麻・意欲の減退・社会的引きこもりなどの陰性症状、さらには認知機能障害などを特徴とする疾患です。その有病率は、どの民族でもおおよそ 100 人に 1 人と報告されており、決して稀な疾患ではありません。しかし、**統合失調症に罹患すると、個人の生活の質（QOL）が低下するのみならず、経済的損失も多大であり、**通常は治療を要します。現在行われている治療法は、抗精神病薬を用いた薬物療法が主体ですが、再発率が高いなどまだまだ根本的治療とは言えない状況が続いています。

他方、**双生児・家系研究など疫学的研究は全世界で行われています。その結果から、発症には、遺伝的要因が関与することがわかっていますが、詳細な原因は未だ不明です。**従って、早急な原因・リスクの解明を行い、それに基づく根本的治療の開発が望まれています。

現在までに、遺伝的リスクを検討するべく、多くの研究がなされてきました。最近では、各個人に存在する全ゲノム上の多数の遺伝子多型（例えば 50～100 万個の一塩基多型（SNP）^{注1}）を用いて、個々の遺伝子多型がどの程度疾患に寄与するかを検討する全ゲノム関連解析（Genome-Wide Association Study、略して GWAS と言います。）^{注2}が主流となっています。

統合失調症では、2007 年より全ゲノム関連解析が報告され始め、2011 年には、世界中の研究室が参画するコンソーシアムである Schizophrenia Working Group of Psychiatric Genomics Consortium (PGC) が、2 万 1 千近くのサンプル数を用いた論文を *Nature Genetics* 誌に掲載しています (Ripke et al. 2011, Nat Genet)。また、2014 年には同グループが 108 領域を (Ripke et al 2014, Nature)、昨年学会で報告されたものでは 247 領域を有意と報告されています (Ripke et al. 2017 World Congress of Psychiatric Genetics meeting)。ただし、日本人を対象とした解析では、他の報告よりも極めて小規模のサンプルのため、GWAS では一つもリスクは同定されていません (Ikeda et al. 2010 Biol Psychiatry)。従って、今後も統合失調症のリスク同定のためには、サンプル数を拡張していく必要があり、かつ遺伝的に均一な日本人サンプルを用いることは極めて重要であるといえます。

「研究の手法と成果の概要」

本研究は、藤田保健衛生大学を中心に、18 の大学・施設が参画したプロジェクトで、共同して統合失調症のサンプルが収集・解析がなされました。また、対照となるサンプルは、理化学研究所が参画する BioBank Japan の結果を用いています。最終的に対象となったサンプル数は、全ゲノム関連解析においては 1,940 名の統合失調症と 7,408 名の対照者を用いています。これらのサンプルを用い、全ゲノム上を網羅する一塩基多型（SNP）を約 90 万個決定し、**全ゲノム関連解析**を行いました。さらに、本解析で関連が強い SNP のみを独立したサンプルを用いて追試を行っています。この際の追試研究のサンプル数は 4,071 名の統合失調症と 54,479 名の対照者です。

1) 日本人サンプルのみを用いた結果

本サンプルすべてを用いた解析（全ゲノム関連解析と追試解析を合わせた結果）では、**3領域に有意な関連を同定しました（図1、2）**。本領域との関連は、既報にないものであり、**新規の統合失調症のリスク遺伝子**として同定されました。

これら領域に位置する遺伝子の機能は、細胞機能や神経伝達物質と関連するものではありませんが、現状のところ、統合失調症への直接的な機能的意義は証明されていません。従って、今後、統合失調症との関連という側面を考慮しながら機能解析を行っていく必要があります。

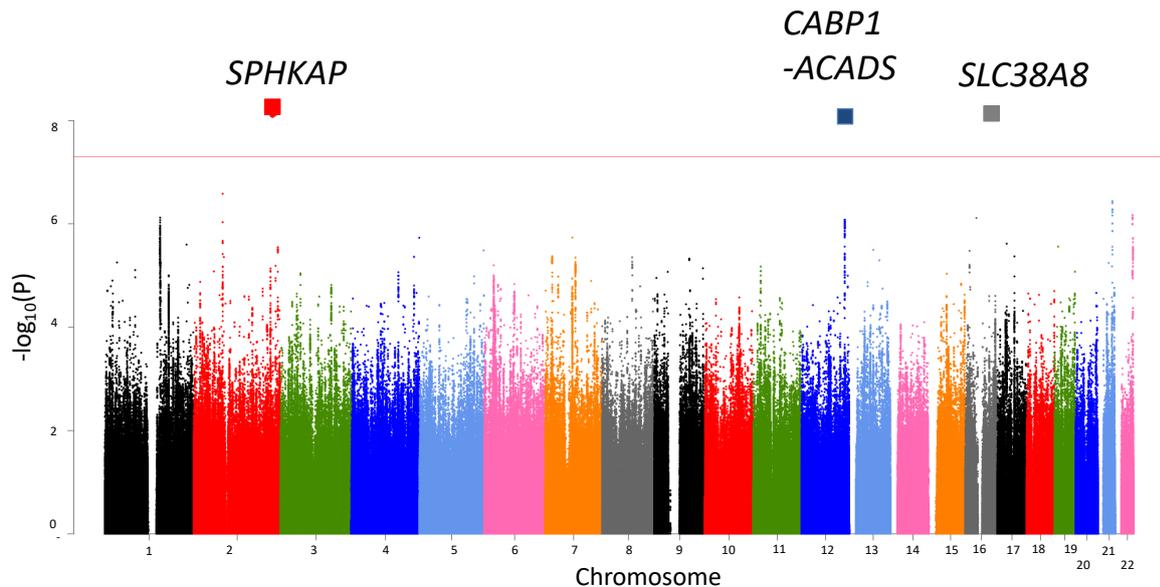


図1 統合失調症 GWAS の結果（日本人サンプルのみ）

マンハッタンプロットと呼びます。横軸に遺伝子多型を染色体順に、縦軸に関連性の指標を示す P 値の $-\log_{10}$ をプロットしています。関連性が高い相互作用は摩天楼のように高い場所にプロットされます。多くの SNP を解析する本研究のような解析では、全体を俯瞰するために有用であり、よく用いられる表示法です。有意といえる P 値の閾値は、 5×10^{-8} 以下を設定しており、赤い線より上になれば有意であると言えます。3領域の SNP（詳細は図2）が有意となっています。

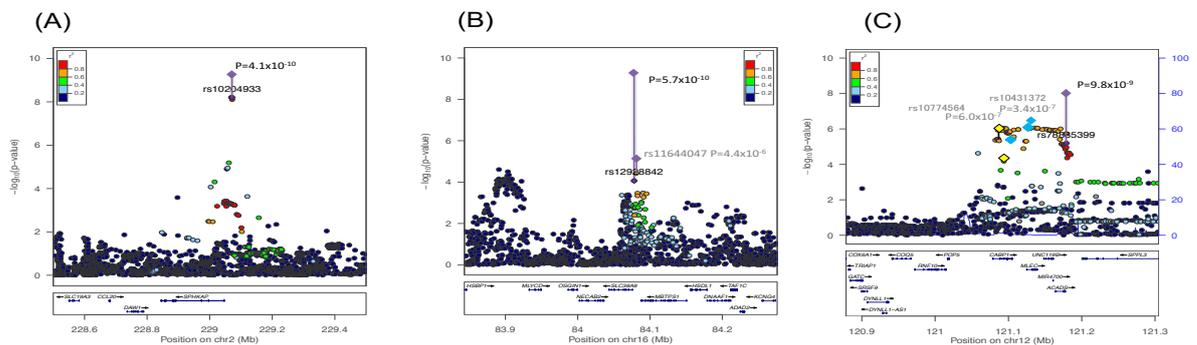


図2
有意な領域近傍の SNP との関連性の詳細

有意となった相互作用の詳細を示しています。プロットは、図1と同様の形式で示しています。

(A) SPHKAP、(B) SLC38A8、(C) CABP1-ACADS 領域

2) ヨーロッパ民族・漢民族サンプルを中心とする結果とのメタ解析・比較
前述の PGC (Ripke et al 2014, Nature) や、漢民族の報告 (Li et al. 2017 Nat Genet) は、結果の一部を公表しており、このデータと、本研究の日本人サンプルを結合させた解析を行いました (メタ解析といいます)。その結果、サンプル数が拡大され、12個の新規のリスクを同定することが出来ました (*SFXN5, FHIT, OTOL1, LIN28B, FLJ35282, MIR4332, SEC16B, LOC440704, NDST3, CSMD1, DLG2, ADAM10*)。これら遺伝子の機能はさまざまな役割を果たすことが知られていますが、統合失調症発症における役割は、やはり不明です。今後も機能解析をすすめることで、リスク分子をターゲットとした独自の作用機序を持つ新規薬剤の開発などが期待されます。

3) 日本人統合失調症を含むアジア人を中心とした精神疾患と白人を中心とした精神疾患の遺伝的リスク効果の共通性の検討

上述で行っている解析は、遺伝子多型 (SNP) が統合失調症と関連するかどうかを検討する解析であり、リスク遺伝子を同定する方法論です。最近は全く別の方法論を用いた解析、すなわち、数多くの SNP を用いて、相加的に遺伝子の疾患に対する寄与を検討する解析があります (例: Polygenic Risk Score 解析や遺伝的相関解析)。ここでのリスク SNP は、確定的リスクを示すもののみで解析せず、「SNP のすべて」、あるいは「SNP の一部 (例えば、 $P < 0.5$ という決して有意ではない SNP という意味です)」を含んで解析することで、全体として例えば「日本人統合失調症と、白人を中心とした統合失調症 (PGC のサンプル)」のリスク効果が共通しているかを検討することが出来ます。

我々は、過去に双極性障害 (躁うつ病) の全ゲノム関連解析を実施しており、また日本人と同じアジア系サンプルとして漢民族でのうつ病における全ゲノム関連解析が報告されています。また、ヨーロッパ系民族の精神疾患の結果としては、前述の統合失調症をはじめ、同様に双極性障害とうつ病のデータも利用可能です。

そこで、今回ターゲットとした日本人統合失調症とアジア系サンプルの精神疾患、および民族を超えてヨーロッパ系民族精神疾患との遺伝的共通性を Polygenic Risk Score 解析と遺伝的相関解析を実施しました。

まず、Risk Profile Score 解析の方法ですが、2個のデータセットの組み合わせの中で、一方の関連解析から定義した「リスクとなりうる (この場合、確定的なリスクでないことは前述の通りです)」SNP の選出をまず行います。次に、その選出された SNP を用い、もう一方サンプルセットの症例・対照全てのサンプルにおける遺伝的スコアを計算し、「症例のスコア」が「対照者のスコア」よりも高ければ、遺伝的に共通していることを推測できる、という論理です。本研究でも、日本人双極性障害の「リスク」をもとに算出された遺伝的スコアは、日本人の統合失調症が対照者よりも最も有意に高いことが同定されました。また、同様に、ヨーロッパ民族統合失調症と双極性障害の「リスク」も有意に日本人統合失調症が対照者よりも高いスコアを示しました。他方、アジア民族・ヨーロッパ民族いずれのうつ病データの「リスク」をもとにした解析では、スコアに有意な差は認められませんでした。

さらに、最近開発された方法により、遺伝的相関も検討しました。この解析では、集団における SNP 同士の相関 (連鎖不平衡) の程度と、個々の SNP での対象疾患における関連の程度を利用して、2個の疾患についての遺伝的相関を検討する手法です。この方法でも基本的に、Polygenic Risk Score 解析を支持する結果を得ています。



図3 Polygenic Risk Score 解析と遺伝的相関解析の結果サマリー

赤矢印が有意となった結果。日本人統合失調症と、アジア民族の精神疾患データおよびヨーロッパ民族の精神疾患データを比較した解析で最も有意であったのは、日本人躁うつ病サンプルであった。

「研究成果の意義」

今回の研究成果により、**新規遺伝子領域を含む複数の統合失調症リスク遺伝子が同定されました。**しかし、個々の遺伝子が統合失調症に及ぼす効果の大きさは極めて小さいものであり、すぐに診断に実用できたりするものではありません。しかし、これらの関連遺伝子を詳細に調べることで、統合失調症が発症する一因を解明することが期待できます。

また、**遺伝的共通性を日本人統合失調症と、1) 日本人双極性障害、2) ヨーロッパ民族の統合失調症、3) ヨーロッパ民族の双極性障害とで検出することができました。他方、うつ病との共通性は見出すことは出来ませんでした。**

このことはすぐに診断などに役立つものではありません。しかし、遺伝学的に疾患・民族を超えた共通性を検討することは診断の妥当性を間接的に証明したり、あるいは共通しない部分が民族独自のリスクになりうる可能性を提案したり極めて重要な解析です。また、このような総和的な解析は、新たな診断分類の基盤になる可能性もあります。

また、統合失調症と双極性障害との共通性は、過去に報告されているものですが、アジア民族での統合失調症とうつ病に共通性が見いだせなかったことは、ヨーロッパ民族のデータ（統合失調症—うつ病）で共通性が同定されていることと異なるものでした。このことは、漢民族うつ病データのサンプル数が少ないことや、うつ病そのものの疾患異質性に起因する可能性があります。後者の場合は、うつ病という診断が、実は様々な病態の集合であることを示唆するものであり、診断学的にも興味を持たれる見知見です。真の共通性の有無を検討するには、さらなるサンプル数を用いた解析が必須であるため、今後もこのような解析を行っていきたいと考えております。

注1: 遺伝情報は塩基と呼ばれる4種類の化学物質の配列で記録されているが、突然変異が生じた結果、集団の1%以上の頻度で見られる塩基の置換。多くのSNPは機能的意義を持たないが、アミノ酸をコードする領域や、発現などに影響する領域のSNPは、機能に変化を起こすことがある。

注2: DNAマイクロアレイ(小さい基盤の上に、多くのDNAを配置したもの。ゲノム中の多くの遺伝子の発現量や多型などを効率よく調べることを目的に開発された)を用い、50-100万個の一塩基多型を検出し、症例と対照を比較することで、関連する一塩基多型(およびその近傍の遺伝子)を同定する方法

問い合わせ先】

<報道に関すること>

学校法人 藤田学園

法人本部広報部学園広報課

〒470-1192

愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98

Tel : 0562-93-2492 Fax : 0562-93-4597

E-mail: koho-pr@fujita-hu.ac.jp