

論文の内容の要旨

論文題目 日本人サンプルを用いた 6 番染色体短腕領域における
統合失調症感受性候補遺伝子の検討

指導教員 加藤進昌教授
東京大学大学院医学系研究科

平成 14 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

栃木 衛

統合失調症は精神医学において重要な位置を占める疾患でありながら、原因は現在も不明とされている。遺伝疫学的検討から発症に遺伝要因が関与することが指摘され、これまでに原因遺伝子の探索が数多く行われてきたが、現在までのところ、明らかな原因遺伝子の特定には至っていない。その理由のひとつとして、統合失調症が複数の遺伝子が関与する複雑疾患 (complex disease) であることがあげられ、このことから、民族や集団による差異を考慮に入れて検討を行うことも重要な課題となっている。本研究では、これまでに複数報告されている統合失調症の連鎖領域の中から 6 番染色体短腕領域 (6p24-21) を選び、日本人サンプルを用いた関連研究を行うことにより、日本人における統合失調症発症と当該領域に存在する疾患感受性候補遺伝子の関連について検討した。

具体的には、6 番染色体短腕領域の中でも、HLA (Human Leukocyte Antigen) を含む 6p21 に焦点を当て、さらに日本人でこれまでに繰り返し関連が確認されている HLA class II 領域に着目し、class I 領域に存在する HLA-A 座位、class II 領域テロメア端から class III 領域セントロメア端にかけて存在する NOTCH4 座位や TNXB (tenascin XB) 座位を中心に検討した。さらに、6p22.3 に存在する有力な感受性候補遺伝子である dysbindin (dystrobrevin binding protein1; DTNBP1) 座位について、特にアジア人を対象にした場合に注目される多型やハプロタイプとの関連を詳しく検討した。

対象は東京周辺の精神科病院からリクルートされた統合失調症患者および同地域からリクルートされ、性比を一致させた健常対照群である。ただし、HLA-A 座位を解析する際の健常対照群としては、東京周辺でリクルートされた健康な骨髄提供者のデータを用いた。被験者の末梢血から DNA を抽出し、HLA-A 座位については PCR-MPH (polymerase chain

reaction-microtiter plate hybridization) 法により、それ以外の座位については PCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism) 法、FCS-SSP-PCR (fluorescence correlation spectroscopy-sequence specific primer-PCR) 法、TaqMan PCR 法などを用いてタイピングを行った。HLA-A 座位の解析では、患者群・対照群間で対立遺伝子頻度および保持人数をカイ二乗検定によって比較した。HLA-A 座位以外の遺伝子座位では、各多型の遺伝子型分布および対立遺伝子頻度を患者群・対照群間でカイ二乗検定によって比較した他、連鎖不平衡解析を行った上でハプロタイプ頻度を推定し、患者群・対照群間で比較した。

その結果、HLA-A 座位については、先行研究で統合失調症患者での頻度の増加が報告されていた A24 と A26 も含め、有意な関連は認めなかった。一方、HLA class II 領域からテロメア側に解析領域を拡大し、class III 領域セントロメア端にかけての約 45 万 bp の領域に存在する 26 SNPs (single nucleotide polymorphisms) について解析したところ、連鎖不平衡解析で NOTCH4 座位および TNXB 座位にはほぼ一致する 2 つの連鎖不平衡ブロックが認められた。NOTCH4 座位のブロック内では、患者群・対照群間で rs2071287 の対立遺伝子頻度に有意差が認められ ($p = 0.041$)、さらに、ハプロタイプ解析で両群の頻度に有意差のあるハプロタイプが認められた (permutation $p = 0.024$)。TNXB 座位のブロック内では、rs204887 および rs1009382 で劣性モデル遺伝子型頻度における有意差が患者群・対照群間に認められた (それぞれ、 $p = 0.034$ および 0.034)。これらの関連は全て、Bonferroni の補正で有意差は消失してしまうため、解釈には注意を要するが、rs204887 および rs1009382 に関しては、ともに先行研究で有意差を認めた SNPs であり、かつ、本研究・先行研究とも同一の対立遺伝子が患者群で増加しているため、検定の多重性を考慮しても重要な所見と考えられた。また、NOTCH4 座位のブロックで有意な関連を認めたハプロタイプも、先行研究で統合失調症と有意な関連が認められた rs520692 を含むものであり、さらに検討する意義を有すると思われた。Dysbindin 座位については、解析した 12 SNPs の遺伝子型分布および対立遺伝子頻度については患者群・対照群間で有意な差は認めなかったが、特に連鎖不平衡の強い 2 SNPs を除いた 10 SNPs からなるハプロタイプを解析したところ、患者群・対照群間で分布に有意な差が認められた (global $p = 0.006$)。また、アジア人を対象とする先行追試 2 報との比較では、ハプロタイプ解析で一部共通する結果を得たが、感受性変異や実際のリスクハプロタイプはそれぞれの報告で異なっていた。

本研究では、HLA class II 領域から class III 領域セントロメア端にかけて

存在する NOTCH4 座位のテロメア側および TNXB 座位と統合失調症との関連を日本人で初めて認めた。日本人においては、HLA 領域の中でも、class II 領域から class III 領域セントロメア端にかけてが特に重要な候補領域であり、今後も検討を重ねていく必要のあることが示唆された。また、6p22.3 に存在する dysbindin 座位についても、今回調べた 12 SNPs それぞれとは直接の関連はないものの、この領域に感受性変異が存在する可能性が高いことが示唆され、日本人においても重要な感受性候補遺伝子であることが確認された。なお、今回、アジア人を対象とした場合でも、感受性変異やリスクハプロタイプは共通せず、関連の詳細については明らかとはならなかったが、民族や集団による違いを踏まえると、今後も日本人（アジア人）における感受性変異の特定に努めていく必要性は大きいと思われる。