

平成 28 年 6 月 8 日

## 統合失調症の発症に関与するゲノムコピー数変異の同定と病態メカニズムの解明

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）精神医学の尾崎紀夫（おざきのりお）教授らの研究グループは、東京都医学総合研究所、大阪大学、新潟大学、富山大学、藤田保健衛生大学、理化学研究所、徳島大学、Chang Gung University（台湾）の研究グループとの共同研究により、統合失調症<sup>(※1)</sup>の発症に強く関与するゲノムコピー数変異（CNV）<sup>(※2)</sup>を患者全体の約9%と高い頻度で同定し、患者の臨床的特徴および病因の一端を解明しました。

本研究グループは、ゲノム変異の一種であるCNVが発症に関与する可能性を考え、ヒト染色体全体を高解像で解析できる方法（アレイ CGH）を用い、患者と健常者合わせて約2,500名を詳しく調べました。その結果、発症に関与するCNVを患者全体の約9%で同定し、健常者よりも3倍程度高いことが分かりました。同定したCNVの中には、22番染色体の一領域（22q11.2）の欠失やX染色体の一領域（Xp22.31）の欠失が含まれていました。22q11.2の欠失、Xp22.31の欠失はともに身体的な疾患を生まれた時から持っているケースも多く、平成27年から難病医療費助成制度の対象疾病になっています。発症に関わるCNVをもつ患者全体でも、その40%で先天性あるいは発達上の問題が確認され、さらに統合失調症の薬物治療に十分な効果を示さない確率が高いことが示されました。

以上の知見から、ゲノム解析が統合失調症の早期診断に役立ち、また治療反応性を予測できる可能性が示唆されました。さらに、ゲノムデータを詳しく解析することで、統合失調症の病因には、シナプスやカルシウムシグナルの異常に加え、ゲノムの不安定性や酸化ストレス応答の異常が関与する可能性が示唆され、本疾患の病態メカニズムの一端が明らかになりました。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Molecular Psychiatry』（2016年5月31日付けの電子版）に掲載されました。

# 統合失調症の発症に関与するゲノムコピー数変異の同定と病態メカニズムの解明

## ポイント

- 統合失調症の発症に関与するゲノムコピー数変異（CNV）が、患者全体の約9%で同定され、難病として医療費助成の対象になっている疾患も含まれることが分かった。
- 発症に関連したCNVを持つ患者では、その40%で先天性あるいは発達上の問題が認められ、さらに統合失調症の薬物治療で十分な効果が得られない患者が多いことが明らかになった。
- 本疾患の病因にゲノム不安定性や酸化ストレス応答異常等の関与が示唆された。

## 1. 背景

統合失調症は、陽性症状（幻覚や妄想など）、陰性症状（意欲低下など）、認知機能障害を主症状とし、社会機能の低下、高い自殺率を呈する疾患です。10～20歳代に発症することが多いうえに有病率が1%と高く、本邦だけで、患者は80万人に達します。病因・病態の解明が進んでいないために、治療効果が不十分であり難治例が多いのが現状です。家系内に疾患が集積していること、遺伝率が80%と高いことから、発症の関わるゲノム変異を見つけることが本疾患の解明に重要であると考えられています。近年のゲノム解析技術の進展もあり、発症に強い影響を与えるゲノム変異の報告も増えています。とくにゲノムコピー数変異（CNV 図1）では最大で発症リスクを50倍程度に上げるものも見つかっていますが、統合失調症の病因にどの程度CNVが関与しているかは十分に明らかにされていませんでした。

## 2. 研究成果

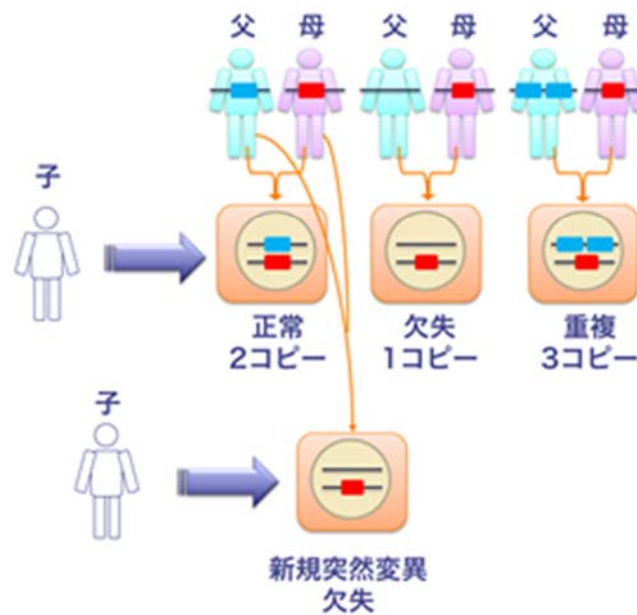
統合失調症1,699名と健常者824名を対象に、アレイCGHを用いて解析し、統合失調症の発症に強い影響を与えるゲノムコピー数変異（CNV）を探索しました。アレイCGHは高解像度の解析が可能で、これまでの研究では調べることができなかった小さなサイズのCNVや性染色体のCNVを詳細に検討することができる利点があります。解析の結果、発症に関わるCNVを患者全体の9%とこれまでに報告がない高い頻度で同定することができ（図2）、その頻度は健常者の約3倍に及ぶことが分かりました。発症に関与するCNVはヒトゲノムの様々な場所に存在し、患者ごとに種類が異なること、統合失調症患者で同定したCNVには自閉スペクトラム症、知的能力障害などの神経発達症に関与するものが多数含まれ、精神疾患や発達障害は遺伝学的に連続であることが確認されました。今回同定したCNVの中には、22番染色体の一領域（22q11.2）の欠失やX染色体の一領域（Xp22.31）の欠失が含まれましたが、身体的な疾患を生まれた時から持っているケースが多く、平成27年から難病医療費助成制度の対象疾患になっています。

CNVは、脳の発達に重要な遺伝子の機能に影響を及ぼすことで、神経発達障害が起こり最終的に精神疾患の発症に繋がると考えられています。実際、発症に関与するCNVをもつ患者では、約4割で先天性あるいは発達上の問題を抱えており、また抗精神病薬を用いた薬物治療でも十分な効果を得られない場合が多いことが確認されました。

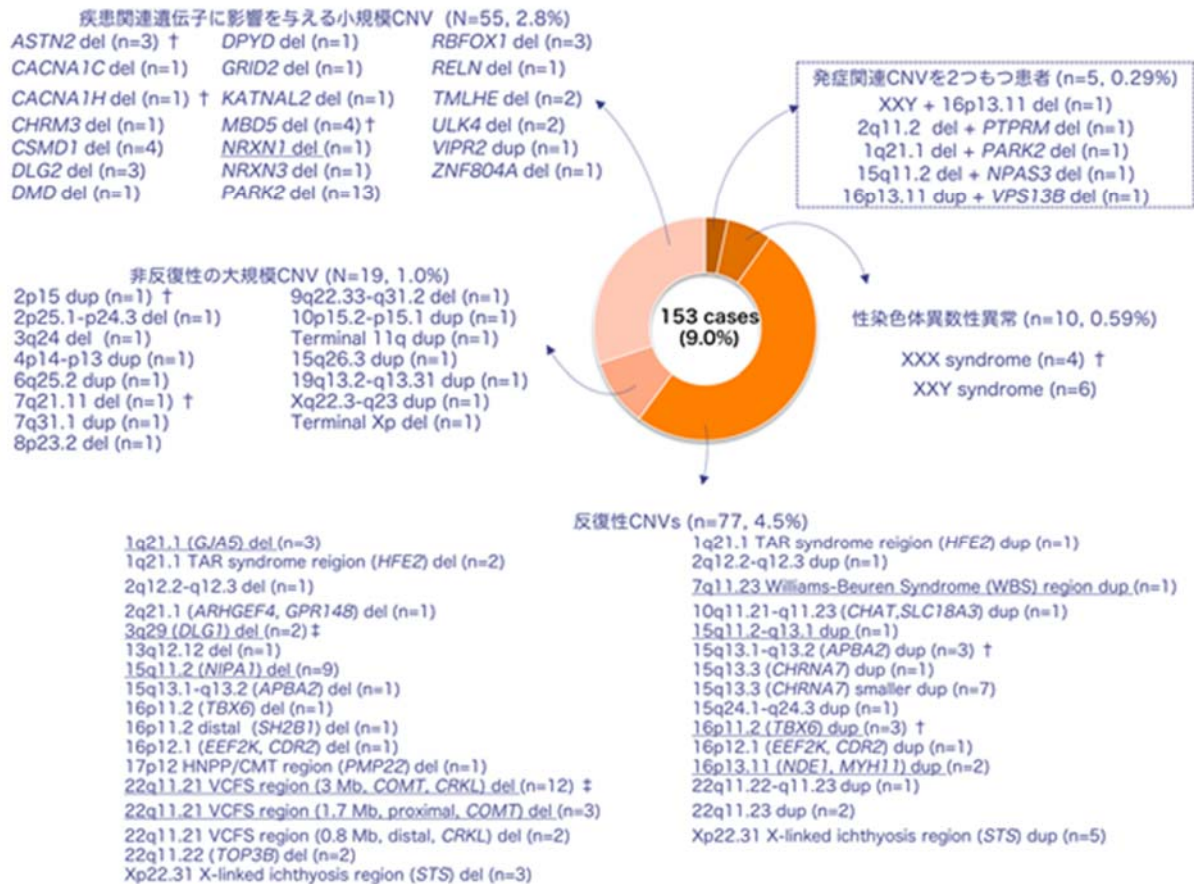
次に本疾患の病因を明らかにするためにゲノムデータをバイオインフォマティクスの手法を用いて詳しく調べました。その結果、統合失調症の病因には、従来報告されていたシナプスやカルシウムシグナルに加え、ゲノム不安定性や酸化ストレス応答異常が関与する可能性が示唆されました。

## 図1 ゲノムコピー数変異 (CNV)

染色体上の1kb以上にわたるゲノムDNAが、通常2コピーのところ、1コピー以下（欠失）、あるいは3コピー以上（重複）となる変化



## 図2 統合失調症：153/1699名（9.0%）に発症に関連するゲノムコピー数変異（CNV）を同定



### 3. 今後の展開

これまで統合失調症の診断に役立つ検査はありませんでした。今回、発症に強い影響をもつ CNV が患者で高頻度に見つかったことから、今後はこのゲノム解析の結果を早期診断に応用することが期待できます。さらに、薬物治療への反応性を予測できる可能性も示唆されました。

また、本研究で得られたゲノム解析の知見から、精神疾患の病態を反映したモデル動物や患者由来の iPS 細胞が作製され、病態メカニズムの解明や新しい治療薬の開発が進むことが期待できます。

### 4. 用語説明

#### (※1) 統合失調症

陽性症状（幻覚や妄想など）、陰性症状（意欲低下など）、認知機能障害を主症状とし、社会機能の低下、高い自殺率を呈する疾患。有病率が1%と高く、本邦だけで、患者は80万人に達する。家系内に疾患が集積していること、遺伝率が80%と高いことから、病態解明のためのゲノム解析が有望と考えられている。

## (※2) ゲノムコピー数変異 (CNV)

染色体上の一部の領域のコピー数が通常 2 コピーのところ、1 コピー以下 (欠失) あるいは 3 コピー以上 (重複) となる変化をいう。CNV は健康な人でも多数有していることが分かっているが、CNV の一部は脳の発達に重要な遺伝子の機能に影響を与え、精神疾患や発達障害の発症に繋がると考えられている。

## 5. 発表雑誌

Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chunag YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Yamamoto T, Iwata N, Ozaki N. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Molecular Psychiatry*. May, 31, 2016.

## 6. 本研究について

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) の「脳科学研究戦略推進プログラム」(課題 F 精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究「自閉症スペクトラム障害 (ASD) と統合失調症のゲノム解析を起点として、発症因に基づく両疾患の診断体系再編と診断法開発を目指した研究: 多面発現的効果を有するゲノムコピー数変異 (CNV) に着目して」研究開発担当者 尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科)、「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」(臨床研究グループ「精神疾患に関わる稀な遺伝子変異の探索による病態関連神経回路の解明」研究開発担当者 尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科)、および文部科学省・科学研究費の支援を受けて行われました。

## English ver.

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2016/cnv\\_20160608en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/cnv_20160608en.pdf)