

大学院学生各位 To All Graduate Students

令和元年度
基盤医学特論

特徴あるプログラム【Neuroscience Course】開講通知
Information on Special Lecture Tokuron 2019 / TokuPro2019

題目：日本人統合失調症患者の遺伝的要因の同定

Title : Identification of genetic factors related to the schizophrenia in Japanese population

講師：アレクシッチ・ブランコ先生（名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学分野 特任准教授）

Lecturer : ALEKSIC Branko, MD. Ph. D (Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Nagoya University /Designated Associate Professor)

日時：令和2年1月17日（金）17:00-18:30

Time and Date : 17:00-18:30, Friday, January 17, 2020

場所：基礎研究棟1階 会議室2

Room : Meeting Room #2 (Basic Medical Research Building ,1st Floor)

言語：英語

Language : English

関係講座・部門等の連絡担当者：細胞生理学（内線 2042, 2047）

Contact : Department of Cell Physiology (ext. 2042, 2047) 事前の申し込みは不要です。No Registration Required.

医学部学務課大学院係 Student Affairs Division, Graduate School of Medicine

講義の概要

我々は日本人統合失調症患者を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)を本邦にて初めて行った。研究は、totalで50000以上のSNPを対象とするAffymetrix5.0を用い、600名の統合失調症患者と同人数の健康コントロールを対象とした。関連する上位200のSNPに関しては、さらに合計3000名のcase-controlサンプルを用いて、追加の関連解析を行った。この研究はcommon disease-common variant model、つまり統合失調症のような、ありふれた、進化によって中立的な生体率への影響の弱い、で、多数の遺伝子が関与していると考えられる疾患は、多数の頻度の高い変異(common variants)が原因になっている考え方に基いている。このモデルでは、それぞれの変異は弱リスク(genotype relative risk 1.05-1.3)しか示さず、疾患の遺伝的要因は、これらが多数集まった結果と考える。

次に、GWAS研究において強い関連を示した領域に存在する遺伝子のシーケンス解析を行った。この手法は、common disease-rare variants modelに基づく。このモデルでは、頻度の低い、高い疾患発症率を持つ変異が集積することで病発の原因になると考える。我々はマイクロアレイを用いて320名の統合失調症患者のある候補遺伝子のシーケンスを行ったところ、それまで報告のされていなかった40以上の変異を発見し、さらにその変異に関してcase control サンプルを用いて関連解析を行った。

最後に、我々は今回のGWAS研究において、最新アルゴリズムを用いてcopy number variants(CNV)についても検討した。その結果、これまで統合失調症との関与が示唆されている領域のCNVを9種類(1q21.1領域の欠失、NRXN1領域の欠失、16p13.1領域の重複)同定した。しかし、既報で示唆されたように、大規模CNV(>500kb)が統合失調症患者で有意に集積しているという結果はみられなかった。

We have completed the first stage of the first schizophrenia genome wide association in the Japanese population. Our experimental design was based on affymetrix 5.0 SNP, a platform that can interrogate 50000 genetic markers (SNPs), and same number of so called CN probes for evaluation of the copy number status across the human genome. The sample was comprised of 600 schizophrenic patients and same number of healthy controls.

Based on the results of our GWAS we followed up top 200 signals using large Japanese case control sample (N=3000 individuals). The project is based on common disease - common variant model, which holds that common, evolutionary neutral (low effect on reproductive fitness), multigenic disease (such as schizophrenia) may be significantly influenced by common genetic variants. In this scenario, each variant confers modest risk (for example, genotype relative risks 1.05-1.3) but the total genetic effect is cumulative.

The second part of the GWAS follow up is related to mutation screening of the genes that are in the region of the positive association signals. This strategy is based on common disease - rare variant hypothesis. In the rare variant model, there can be high genetic variant heterogeneity, with low frequencies of each variant, which collectively account for large proportion of cases. We selected 4 genes based on our GWAS results and prior biological studies. We have developed microarray based, custom genotyping platform and did mutation screening of 320 patients suffering from schizophrenia. We identified more than 40 novel variants and those variants were followed up using large Japanese case control sample.

The last part of our genome wide association study was evaluation of copy number variants (CNVs). In order to calculate CNV status we used the hybridization intensity data from GWAS project. Applying the latest algorithm for calculation of CNV, we provide support for three previous findings in schizophrenia, as we identified one deletion in a case at 1q21.1, one within NRXN1, and four duplications in cases and one in a control at 16p13.1, a locus first implicated in autism, and later in schizophrenia. There was a non-significant trend for excess of CNVs in schizophrenia ($p=0.057$), however we did not confirm the previously implicated association for very large CNVs (>500kb) in this population.