

大学院学生各位
To All Graduate Students

令和 6 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 2024 / TOKUPURO 2024

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：ALEKSIC Branko (特任准教授 名古屋大学大学院医学系研究科 国際医学教育学)

Lecturer: ALEKSIC Branko

(Designated associate professor, International medical, Graduate School of Medicine, Nagoya University)

日 時：令和 7 年 1 月 24 日 (金) 17:00 より 90 分(Zoom)

Time and Date : January 24th at 17:00

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)

※Zoomにて開催します。This lecture is held through Zoom.

※学外者の聴講を防ぐため、事前登録制とします。講義開始時間までに事前登録をしてください。Zoom の事前登録 URL は前週金曜日に学務課よりメールで送信される通知を確認してください。

To prevent attendance by outsiders, this lecture requires registration. Please register in advance by the start time of the lecture. The URL for class registration of this lecture will be announced by the e-mail “【med-all】RKR&TPRO Lectures Scheduled Coming Week” sent on Friday of the previous week.

※事前登録に使用するメールアドレスは大学より付与されるメールアドレスのみ認めます。(gmail や hotmail は認めません。)

We only accept Nagoya University e-mail address for registration. Student can't use Gmail, hotmail, etc..

※講義当日は、事前登録で登録したメールアドレスへ送られたミーティング ID・パスワードから参加して下さい。

On the day of the lecture, please join using the meeting ID and password sent to the email address you registered.

※講義中の録画・録音は禁止します。Recording this class is not allowed.

※出席は TACT を用いて行います。TACT へ入力するキーワードは講義中にお知らせします。

Attendance is checked through TACT. The keyword for TACT will be provided during class time.

(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 affymetrix 5.0 を用い、600 名の統合失調症患者と同人数の健常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、進化にとって中立的 (生殖率への影響の弱い) 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) が原因と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いリスク (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リシーケンス研究を行った。この手法は、common disease-rare variants model に基づく。このモデルでは、頻度は低いが、高い疾患発症率を持つ変異が集積することで病気の原因となると考える。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リ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、これまでに統合失調症への関与が示唆されている領域の CNV を 3 種類 (1q21.1 領域の欠失、NRXN1 領域の欠失、16p13.11 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) が統合失調症患者に有意に集積しているという結果にはならなかった。

(abstract)

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 500000 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 ($p=0.087$), however we did not confirm the previously implicated association for very large CNVs (>500kb) in this population.