

大学院学生各位  
To All Graduate Students

令和4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 2022 / TOKUPURO 2022

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 (名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野)

Lecturer: ALEKSIC Branko(Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Nagoya University)

日時 : 令和5年1月27(金)17:00~18:30 (Zoom) Time and Date : January 27 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 ( ext.2042,2047 ) Contact : Department of Cell Physiology

※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.

※講義中はカメラをオンにしてください。Please turn on a camera during class time.

※出席はNUCTを用いて行います。NUCT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 NUCT. The keyword for NUCT 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affymetrix5.0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づいている。

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, multigenic disease may be significantly influenced by common genetic variants.

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.