

平成26年 10月 27日

統合失調症発症に強い影響を及ぼす遺伝子変異を、 神経発達関連遺伝子の *NDE1* 内に同定した

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（おさきのりお）教授らの研究グループは、同研究科神経情報薬理学の貝淵弘三（かいぶちこうぞう）教授らの研究グループとの共同研究により、統合失調症発症に関連していると考えられている染色体上 16p13.11 領域のゲノムコピー数変異 (copy number variant: CNV) 内に存在する神経発達関連遺伝子である Nuclear Distribution E Homolog 1 (*NDE1*) を標的として、頻度の低い稀な遺伝子変異の探索を実施し、同定した変異の機能解析を通じて、統合失調症病態に強い関連を示すアミノ酸配列変異を同定しました。

本研究では、433 名の統合失調症患者の *NDE1* のシーケンス解析を実施し、同定された稀な遺伝子変異 (頻度 1%未満) に関し、大規模サンプル (統合失調症 3554 名、双極性障害 1041 名、健常対照者 4746 名) を用いた関連解析を実施し (理化学研究所、国立精神・神経医療研究センター、藤田保健衛生大学、富山大学との共同研究)、S214F 変異が統合失調症と有意な関連を示すことを証明しました (オッズ比 7.1、 $p=0.039$)。さらに、S214F の生物学的意義を検証するために、*in vitro* での機能解析を実施したところ、胎生期の神経発達に重要な役割を有する 14-3-3 ϵ タンパク質との相互作用が低下すること、神経軸索伸長に影響を及ぼすこと、が判明しました。

本研究成果により、*NDE1* 内に存在する稀なアミノ酸配列変異、S214F は日本人の統合失調症発症に強い影響を有することが判明しました。また、S214F は神経発達に影響を及ぼすことから、統合失調症の神経発達障害仮説を支持する結果となりました。本研究により同定された変異は、統合失調症の疾患モデルを説明する上で有望であり、同変異を有する細胞や動物モデルは、統合失調症の病態解明だけでなく、新規の治療薬や診断方法の開発に役立つことが期待されます。

以上の研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として行われました。本成果は、米国精神保健研究所発行誌「Schizophrenia Bulletin」(2014 年 10 月 20 日付の電子版) に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

統合失調症発症に強い影響を及ぼす遺伝子変異を、神経発達関連遺伝子の *NDE1* 内に同定した

ポイント

- 統合失調症(注 1)の発症に強く関連する頻度の低い稀な遺伝子変異を、精神疾患発症に関連することが知られる染色体上 16p13.11 領域の CNV(注 2)内の *NDE1* 遺伝子において、約 4000 名の統合失調症患者の遺伝子解析により同定しました。
- 同定した遺伝子変異によって、*NDE1* タンパク質の 214 番目のアミノ酸がフェニルアラニンに置換され、神経細胞の軸索伸長(注 3)に影響を与えることが判明しました。
- 本研究により同定された遺伝子変異は、統合失調症の神経発達障害仮説(注 4)を支持する結果となり、統合失調症の疾患モデルを説明するうえで有望な変異であり、治療薬や診断方法の開発に応用されることが期待されます。

要旨

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（おぎきのりお）教授らの研究グループは、同研究科神経情報薬理学の貝淵弘三（かいぶちこうぞう）教授らの研究グループとの共同研究により、統合失調症発症に関連していると考えられている染色体上 16p13.11 領域のゲノムコピー数変異(copy number variant: CNV)内に存在する神経発達関連遺伝子である Nuclear Distribution E Homolog 1(*NDE1*)を標的として、頻度の低い稀な遺伝子変異の探索を実施し、同定した変異の機能解析を通じて、統合失調症病態に強い関連を示すアミノ酸配列変異を同定しました。

本研究では、433 名の統合失調症患者の *NDE1* のシーケンス解析を実施し、同定された稀な遺伝子変異(頻度 1%未満)に関し、大規模サンプル(統合失調症 3554 名、双極性障害 1041 名、健常対照者 4746 名)を用いた関連解析を実施し(理化学研究所、国立精神・神経医療研究センター、藤田保健衛生大学、富山大学との共同研究)、S214F 変異が統合失調症と有意な関連を示すことを証明しました(オッズ比 7.1、 $p=0.039$)。さらに、S214F の生物学的意義を検証するために、*in vitro* での機能解析を実施したところ、胎生期の神経発達に重要な役割を有する 14-3-3 ϵ タンパク質との相互作用が低下すること、神経軸索伸長に影響を及ぼすこと、が判明しました。

本研究成果により、*NDE1* 内に存在する稀なアミノ酸配列変異、S214F は日本人の統合失調症発症に強い影響を有することが判明しました。また、S214F は神経発達に影響を及ぼすことから、統合失調症の神経発達障害仮説を支持する結果となりました。本研究により同定された変異は、統合失調症の疾患モデルを説明する上で有望であり、同変異を有する細胞や動物モデルは、統合失調症の病態解明だけでなく、新規の治療薬や診断方法の開発

に役立つことが期待されます。

以上の研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として行われました。本成果は、米国精神保健研究所発行誌「Schizophrenia Bulletin」(2014年10月20日付の電子版)に掲載されました。

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。有病率が1%と高く、本邦だけで、患者は80万人に達しますが、病因・病態の解明が進んでいないために、治療効果が不十分な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、病態解明のためのゲノム解析が有望と考えられています。近年、統合失調症候補遺伝子のシーケンス解析で判明する頻度が稀な一塩基変異(Single Nucleotide Variant: SNV)が、発症に大きな影響を有し、機能解析も有望であるとして、精神疾患病態研究のために注目が集まっています(図1)。

Nuclear Distribution E Homolog 1 (*NDE1*)は、精神疾患との関与が証明されているChr16p13.11のゲノムコピー数変異(Copy Number Variant: CNV 図2)内に存在している遺伝子(図3)であり、胎生期の神経細胞分裂や神経遊走に関与するなど、神経発達に重要な役割を有し、統合失調症や自閉スペクトラム症の候補遺伝子として有望であると考えられています。今回、*NDE1*のシーケンス解析を実施し、発症に強く関与する稀な変異を探索し、その機能解析を通じた統合失調症病態の解明を目指しました。

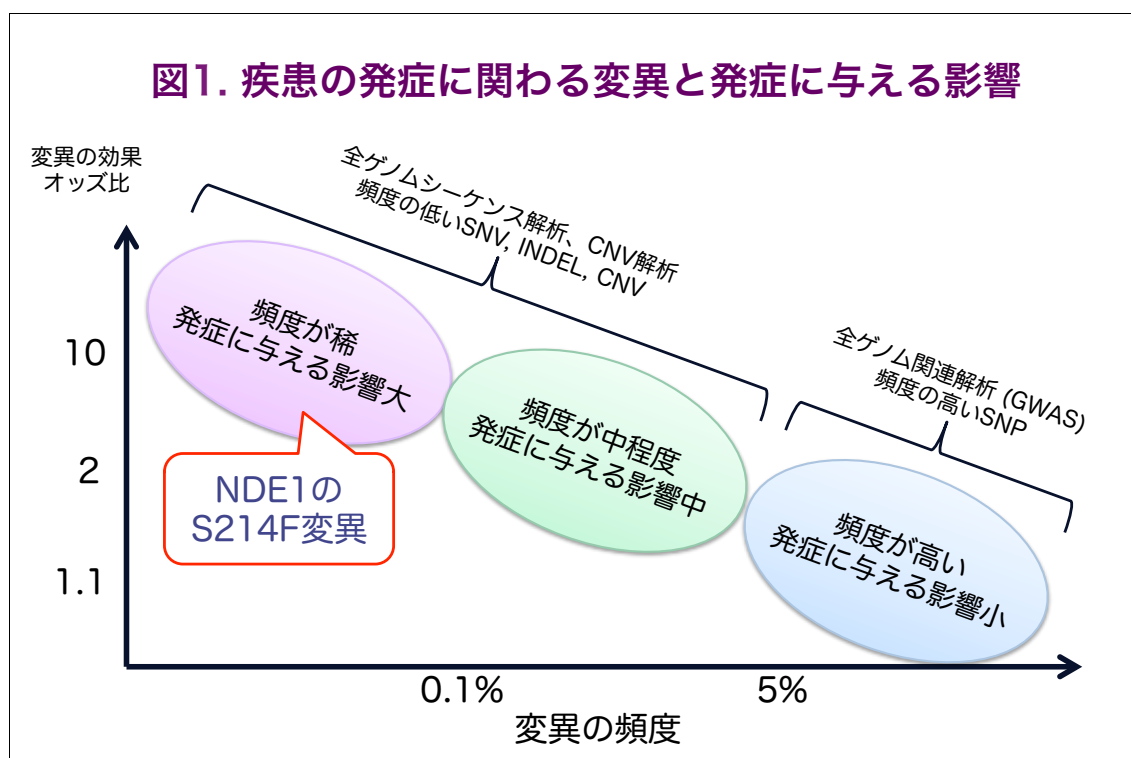


図2. ゲノムコピー数変異 (CNV)

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

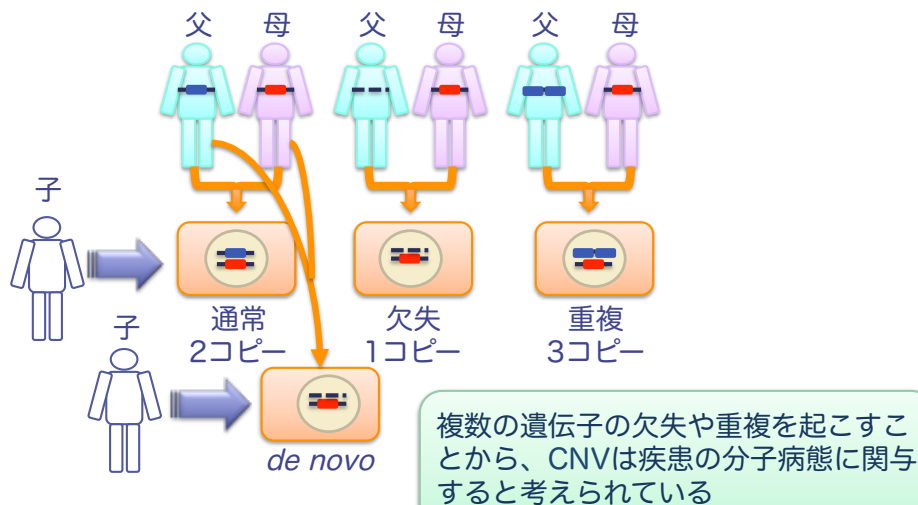
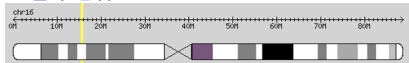


図3. 精神疾患と関連が深いCNV領域内に存在するNDE1

16番染色体

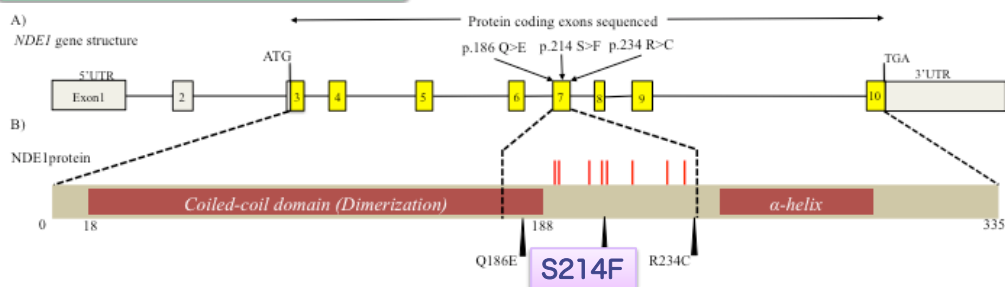


染色体上16p13.11領域のCNVは、統合失調症や自閉スペクトラム症に関連していると考えられている

16p13.11領域

16p13.11領域には複数の遺伝子が含まれる
ABCC1, ABCC6, C16orf45, C16orf63, KIAA0430,
MIR484, MPV17L, MYH11,
NDE1, NMO3, NTAN1, PDXDC1, RRN3

脳形成関連遺伝子NDE1の構造

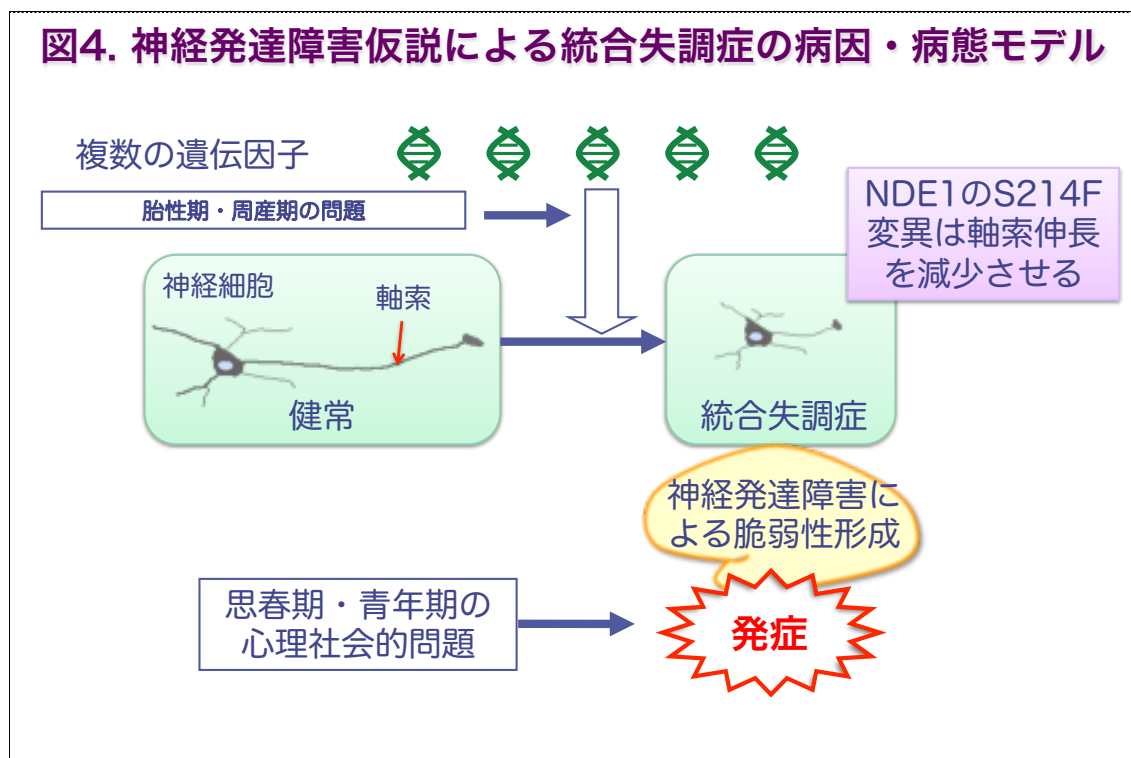


2. 研究成果

433名の統合失調症患者のNDE1のタンパク質コード領域をサンガー法によるシーケンス解析にて変異探索を実施した結果、データベースに未記載の3種類の新規変異が見つかりました。それらの変異に関して、新たに患者・健常対照者のサンプル（統合失調症 3554名、双極性障害 1041名、健常対照者 4746名）を用いて関連解析を実施した結果、アミノ酸の配列を変化させる変異であるS214Fが統合失調症と有意な関連（オッズ比；7.1, $p=0.039$ ）を示しました。その後の機能解析により、S214F変異を持つNDE1タンパク質は、胎生期の神経細胞遊走に関与する14-3-3 ϵ タンパク質との相互作用が減弱すること、

さらに培養海馬神経細胞において軸索伸長に影響を有することが判明しました。本研究にて同定された *NDE1* の稀な遺伝子変異は、神経発達に影響を与えことが判明し、現在広く知られている統合失調症の神経発達障害仮説を支持することが示唆されました（図4）。

図4. 神経発達障害仮説による統合失調症の病因・病態モデル



3. 今後の展開

本研究により同定された変異は、統合失調症の疾患を説明するモデルとして有望であり、変異を有するモデル動物の作製を通じて統合失調症に関連する行動評価をすること、さらには同変異を有する患者由来の iPS 細胞を樹立し変異による神経系発達への影響を評価することが期待されます。さらに今回の研究と同様の手法を用いることで、現在、当研究室で実施している日本人精神疾患の全ゲノム CNV 解析から得られる多数の精神疾患候補遺伝子を標的とし、次世代シーケンサーによる大規模シーケンス解析を実施することで、精神疾患発症に大きな効果を持ちうる稀な変異を多数同定し、日本人に特有な精神疾患の病態解明が進むことが期待されます。

4. 用語解説

(注 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。

(注 2) CNV：染色体の1kb以上に渡るゲノムDNAが通常は2コピーの所、1コピー以下（欠失）、3コピー以上（重複）となる変化。精神疾患に強い影響を及ぼすことが知られているが、内部には複数の遺伝子が含まれており、どの遺伝子機能変化が疾患発症に影響を及ぼすかははっきりしていない。

(注3) 神経軸索：神経細胞から伸びている長い突起で、様々な神経領域間を結び情報伝達を行っている。

(注4) 神経発達障害仮説：遺伝子的要因に加え、胎生期・周産期の要因が、神経発達に影響を与え、統合失調症や自閉スペクトラム症発症の基盤になっているという考え方。

5. 発表雑誌：

Kimura H, Tsuboi D, Wang C, Kushima I, Koide T, Ikeda M, Iwayama Y, Toyota T, Yamamoto N, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Banno M, Xing J, Takasaki Y, Yoshida M, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Inada T, Suzuki M, Ujike H, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Iwata N, Kaibuchi K, Ozaki N. Identification of Rare, Single-nucleotide Mutations in *NDE1* and Their Contributions to Schizophrenia Susceptibility. Schizophrenia Bulletin., October 20, 2014 .

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/NDE1_20141027en.pdf