

KDM4C 遺伝子のコピー数変異と 統合失調症および自閉スペクトラム症それぞれとの関連を明らかに ～発症に至る病態にヒストンメチル化修飾の変化が関与する可能性を示す～

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学の尾崎紀夫教授、久島周病院講師、大学院生の加藤秀一らの研究グループは、統合失調症と自閉スペクトラム症(ASD)の患者さんを対象に *KDM4C* 遺伝子^{※1}のゲノムコピー数変異 (copy number variant; CNV) ^{※2}を解析した結果、*KDM4C* 遺伝子の CNV と、両疾患との間に遺伝統計学的な関連があること、*KDM4C* 遺伝子の CNV のうち欠失と、統合失調症に関連があることを明らかにしました。さらに、*KDM4C* 遺伝子の欠失を持つ患者さんから樹立したリンパ芽球様細胞株^{※3}を解析した結果、*KDM4C* タンパク質の発現が低下し、ヒストンメチル化修飾^{※4}のパターンが変化していることを示唆する結果が得られました。

統合失調症と ASD は、患者さんの自他覚的な症状に基づく精神医学的な診断基準により、異なる疾患として区別されていますが、最近の疫学研究から両疾患の病因・病態は一部重複している可能性が示唆されています。これまでの研究から、統合失調症と ASD の発症に至る病態に、ヒストンメチル化修飾などのエピジェネティック^{※5}な機構が関与していることが明らかとなっています。ヒストンメチル化修飾を調節する *KDM4C* 遺伝子は、神経幹細胞^{※6}の分化の調節に関わることや、マウス実験で多動、固執性や記憶・学習障害など両疾患に関連する表現型を認めることが報告されており、神経発達に重要な役割を果たしていることが推測されます。本研究の結果から、*KDM4C* 遺伝子の欠失によって起こるヒストンメチル化修飾の変化によって、統合失調症発症に至る病態の一部を説明できる可能性が示されました。本研究成果は、統合失調症および ASD の病態解明に繋がることを期待されます。

本研究成果は、英国の科学雑誌『Translational Psychiatry』(2020年12月5日付の電子版)に掲載されました。本研究結果は、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(革新脳)、脳科学研究戦略推進プログラム(発達障害・統合失調症等の克服に関する研究)の支援を受けて行われました。

ポイント

- *KDM4C* 遺伝子のコピー数変異 (CNV) と、統合失調症および自閉スペクトラム症 (ASD) それぞれとの間に遺伝統計学的な関連があることを明らかにしました。
- *KDM4C* 遺伝子の CNV のうち欠失と統合失調症との関連を明らかにしました。
- *KDM4C* 遺伝子の CNV を持つ統合失調症の患者さんから樹立したリンパ芽球様細胞株を用いて、ヒストンメチル化修飾の変化を調べたところ、ヒストン H3 タンパク質の N 末端から 9 番目のリジン残基 (H3K9) および H3K36 のメチル化が亢進していることが示唆されました。
- 本研究成果は、SCZ および ASD の病態解明に繋がることが期待されます。

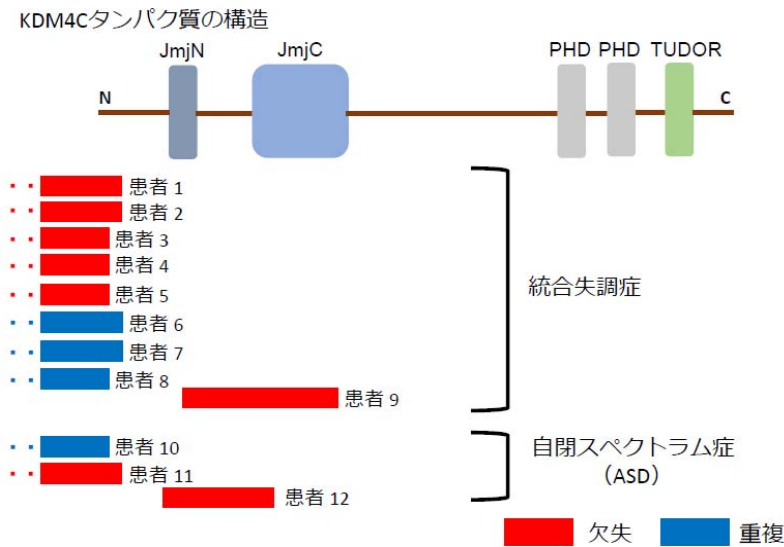
1. 背景

統合失調症および自閉スペクトラム症 (ASD) の診断基準は、患者さんの自覚的なあるいは他覚的な症状に基づいており、病態に基づいた診断法や治療は十分に開発されていないのが現状です。これまでの研究から、両疾患ともに、遺伝要因が比較的強く発症に関与することが知られており、ゲノム解析研究を起点とした病態の解明が求められています。特に、一般人口の中で頻度の稀なバリエーション^{※7} は発症への影響が大きいと想定されており、注目されています。これまでの研究から、ヒストンメチル化修飾を調節する *KDM4C* 遺伝子は、神経幹細胞の分化の調節に関わることや、モデルマウスで多動、固執性や記憶・学習障害など両疾患に関連する表現型を認めることが報告されており、神経発達に重要な役割を果たしていることが推測されます。また、*KDM4C* 遺伝子における頻度の稀なバリエーションが両疾患に関連することが報告されています。しかしながら、*KDM4C* 遺伝子における頻度の稀なバリエーションと両疾患それぞれとの関連について十分には検討されておらず、特に生物学的な影響を調べた研究はこれまでにありませんでした。

2. 研究成果

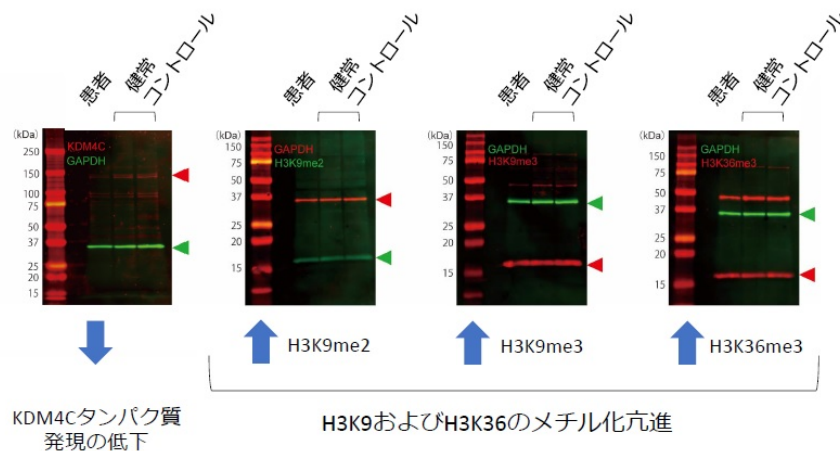
統合失調症と ASD の患者さんおよび健常者の方 (合計 6000 人以上) を対象に、*KDM4C* 遺伝子の CNV を解析した結果、12 例の *KDM4C* 遺伝子の CNV (統合失調症 9 例、ASD 3 例) を同定しました (図 1)。*KDM4C* 遺伝子の CNV と、両疾患との間に遺伝統計学的な関連があることを明らかにしました。また、*KDM4C* 遺伝子の CNV のうち 8 例 (統合失調症 6 例、ASD 2 例) は欠失で、*KDM4C* 遺伝子の欠失と統合失調症との間にも有意な関連を認めました。患者さんの表現型を評価し、詳しく評価をできた統合失調症の患者さん 5 人のうち、4 人は、十分な量の抗精神病薬を十分な期間投与しても症状が軽快しない、治療抵抗性の患者さんでした。

図 1. 統合失調症およびASDの患者さんで同定された *KDM4C* 遺伝子のコピー数変異



KDM4C 遺伝子の欠失を持つ統合失調症の患者さんから樹立したリンパ芽球様細胞株を用いて *KDM4C* 遺伝子の mRNA 発現解析を行った結果、発現が低下していました。また、*KDM4C* タンパク質の発現も低下していることが示唆されました。ヒストンメチル化修飾のパターンを調べたところ、ヒストン H3 タンパク質の N 末端から 9 番目のリジン残基 (H3K9) および H3K36 の高メチル化が示唆されました (図 2)。

図 2. *KDM4C* 遺伝子の欠失をもつリンパ芽球様細胞株でみられるヒストンメチル化修飾の変化



KDM4C 遺伝子の欠失があることで、*KDM4C* タンパク質が減少し、ヒストンメチル化修飾のパ

ターンが変化していることが示唆されました。ヒストンメチル化修飾の調節により、様々な遺伝子の発現が調節されていることが知られており、*KDM4C* 遺伝子の欠失によって起こるヒストンメチル化修飾の変化によって、統合失調症の発症に至る病態の一部を説明できる可能性があります。

3. 今後の展開

本研究成果は、*KDM4C* 遺伝子の CNV と統合失調症および ASD それぞれとの関連を明らかにしたこと、さらに *KDM4C* 遺伝子の欠失とヒストンメチル化修飾パターンに及ぼす潜在的な影響を明らかにし、*KDM4C* 遺伝子の欠失に伴うヒストンメチル化修飾の変化が、統合失調症の発症に寄与する可能性を提示したことです。今後、*KDM4C* 遺伝子の CNV により、いつどの細胞でメチル化修飾パターンが変化し、どのような遺伝子の発現調節が変化して、両疾患の病態に関与するのかを明らかにしていく必要があります。

4. 用語説明

※1 *KDM4C* 遺伝子

Lysine-specific demethylase 4C (KDM4C) タンパク質をコードする遺伝子。KDM4C タンパク質は、ヒストン H3 タンパク質のアミノ末端から 9 番目のリジン (H3K9) および H3K36 を脱メチル化する、ヒストンリジン脱メチル化酵素である。H3K9 および H3K36 のメチル化を調節することで、遺伝子発現を調節している。近年の研究から、神経発達に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

※2 ゲノムコピー数変異 (CNV)

染色体上の特定の領域が、通常 2 コピーあるところ、1 コピー以下 (欠失)、あるいは 3 コピー以上 (重複) となっている現象である。CNV の領域に含まれる遺伝子の発現や機能に影響が生じることがあり、一部の CNV は疾患の発症に関与し、その代表例が統合失調症や ASD などの精神疾患である。

※3 リンパ芽球様細胞株

末梢血由来リンパ球 (B 細胞) に EB ウイルスを感染させることで不死化し、樹立した細胞株。

※4 ヒストンメチル化修飾

ヒストンは 5 種類のタンパク質からなり、そのうち 4 種類 (H2A、H2B、H3、H4) が 2 つずつ集合し 8 量体を形成する。このヒストン 8 量体には DNA が約 1.65 回巻きつけられている。この構造をヌクレオソームという。この構造があることで、真核生物の大きなゲノムを小さな細胞の核の中に収納することができる。ヒストン 8 量体を構成するタンパク質のアミノ末端部分のアミノ酸にメチル基が 1~3 つ付くことで、遺伝子の発現調節がされていることが知られている。ヒストン H3 タンパク質の、アミノ末端から 4 番目のリジン (K4)、K9、K27、K36、K79 や、ヒストン H4 タンパク質の K20 などがメチル化されることが知られている。

※5 エピジェネティクス

DNA の塩基配列の変化によらない、遺伝子発現を制御・継承するシステム（機構）のこと。この機構を介して、環境要因によって遺伝子発現が変化することもある。

※6 神経幹細胞

増殖することで自らの数を増やす自己複製能と、中枢神経系を構成する主要な細胞（神経細胞、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイト）への分化能を持った、神経系の未分化な細胞。

※7 バリエーション

多様体ともいう。DNA 配列のうち、ヒトの中でもそれぞれによって異なる部分。様々なバリエーションの組み合わせにより、私たちヒトの特徴や体質の多様性を生み出している。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Translational psychiatry

論文タイトル : Rare Genetic Variants in the Gene Encoding Histone Lysine Demethylase 4C (*KDM4C*) and Their Contributions to Susceptibility to Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder

著者 : Hidekazu Kato¹, MD, Itaru Kushima^{*1,2}, MD, PhD, Daisuke Mori^{1,3}, PhD, Akira Yoshimi⁴, PhD, Branko Aleksic¹, MD, PhD, Yoshihiro Nawa¹, MD, Miho Toyama¹, MMedSc, Sho Furuta¹, MD, Yanjie Yu¹, MD, PhD, Kanako Ishizuka¹, MD, PhD, Hiroki Kimura¹, MD, PhD, Yuko Arioka^{1,5}, PhD, Keita Tsujimura^{1,6}, PhD, Mako Morikawa¹, MD, PhD, Takashi Okada¹, MD, PhD, Toshiya Inada¹, MD, PhD, Masahiro Nakatochi⁷, PhD, Keiko Shinjo⁸, MD, PhD, Yutaka Kondo⁸, MD, PhD, Kozo Kaibuchi⁹, MD, PhD, Yasuko Funabiki¹⁰, MD, PhD, Ryo Kimura¹¹, MD, PhD, Toshimitsu Suzuki^{12,13}, PhD, Kazuhiro Yamakawa^{12,13}, PhD, Masashi Ikeda¹⁴, MD, PhD, Nakao Iwata¹⁴, MD, PhD, Tsutomu Takahashi^{15, 16}, MD, PhD, Michio Suzuki^{15, 16}, MD, PhD, Yuko Okahisa¹⁷, MD, PhD, Manabu Takaki¹⁷, MD, PhD, Jun Egawa¹⁸, MD, PhD, Toshiyuki Someya¹⁸, MD, PhD and Norio Ozaki¹, MD, PhD

所属 : 1 Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2 Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

3 Brain and Mind Research Center, Nagoya University, Nagoya, Japan

4 Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Faculty and Graduate School of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan

5 Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

6 Innovative Research Unit for Developmental Disorders, Institute of Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan

7 Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

8 Division of Cancer Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

9 Department of Cell Pharmacology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

10 Department of Cognitive and Behavioral Science, Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan

11 Department of Anatomy and Developmental Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

12 Department of Neurodevelopmental Disorder Genetics, Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

13 Laboratory for Neurogenetics, RIKEN Center for Brain Science, Saitama, Japan

14 Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

15 Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama, Japan

16 Research Center for Idling Brain Science, University of Toyama, Toyama, Japan

17 Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

18 Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01107-7>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Tran_Psy_201218en.pdf