

双極性障害・統合失調症・自閉スペクトラム症の発症に関与する、 ゲノムコピー数変異（CNV）の共通性と特異性を同定

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科精神疾患病態解明学の尾崎紀夫 特任教授、医学部附属病院ゲノム医療センターの久島周 病院講師、総合保健学専攻実社会情報健康医療学の中朽昌弘 准教授らの研究グループは、主要な精神疾患である双極性障害（※1）、統合失調症（※2）、自閉スペクトラム症（※3）を対象に、ゲノム変異のタイプであるゲノムコピー数変異（CNV）（※4）の発症に対する関与について調べました。3疾患の患者と健常者、合わせて8,708例のCNVデータを詳細に解析した結果、双極性障害で見られるCNVは小規模な欠失が多く、大規模なCNVが多い自閉スペクトラム症や統合失調症とは異なることを見出しました。神経発達症（※5）と関連する既知のリスクCNVは、3疾患それぞれのリスクに関与する一方、双極性障害に対するリスクは、自閉スペクトラム症や統合失調症に比べて小さいことを確認しました。双極性障害の発症に関与する遺伝子として、PCDH15、ASTN2、DLG2を同定しました。CNVデータに基づき、分子レベルで発症メカニズムを検討した結果、双極性障害ではクロマチン機能に限定した関与が示唆された一方、自閉スペクトラム症や統合失調症はより広範でオーバーラップする分子メカニズムの関与が示唆されました。最後に、統合失調症と自閉スペクトラム症では、タンパク質の設計図である遺伝子が存在しない領域（ノンコーディング領域）のCNVが発症に関与する可能性が示唆されました。

本研究は、国内の20施設以上が参加するオールジャパンの多施設共同研究として実施されました。日本医療研究開発機構（AMED）脳とこころの研究推進プログラム（精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト）の「統合失調症と自閉スペクトラム症の多階層情報の統合による病態解明」、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「統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発」、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の「精神疾患のヒトゲノム変異を基盤とする神経回路・分子病態に関する研究」の助成を受けて行われました。本研究成果は「Biological Psychiatry」に掲載されます。

ポイント

- ゲノムコピー数変異（CNV）は、統合失調症・自閉スペクトラム症に加え、双極性障害の発症リスクにも関与することを明らかにしました。
- 各疾患の発症リスクに関わる遺伝子領域を特定するとともに、3疾患に共通してクロマチンの機能異常が関与すること、さらに統合失調症・自閉スペクトラム症では分子病態において共通点が多いことを確認しました。
- 今回見出したリスク変異や分子病態の知見（特に双極性障害に関して）が発症メカニズムの解明や新規治療薬の開発に繋がることが期待されます。

1. 背景

双極性障害と診断された患者の血縁者には、双極性障害に限らず、自閉スペクトラム症や統合失調症と診断された方が、一般集団と比べて多いことが報告されています。この3疾患の発症には遺伝要因が比較的強く関与しますが、3疾患に共通するリスク変異も近年報告されています。これらの知見から、3疾患の遺伝要因の少なくとも一部は共通する可能性があります。詳しいことはわかっていません。3疾患を直接比較したゲノム解析から、3疾患の遺伝要因の共通性と特異性が明確になると考えられます。

自閉スペクトラム症や統合失調症の発症に、代表的なゲノム変異のタイプであるゲノムコピー数変異 (CNV: 欠失もしくは重複) が強く関与することが、我々の報告 (Kushima I et al., Cell Rep, 2018) を含め、再現性を持って確認されています。染色体上のゲノム領域のコピー数は、通常1コピーずつ父親と母親から受け継ぎますので、2コピーあります。しかし、CNVでは、これが1コピー以下 (欠失) あるいは3コピー以上 (重複) に変化しています。ゲノム上の特定の領域に存在する CNV (22q11.2 欠失、3q29 欠失等) が自閉スペクトラム症や統合失調症の発症リスクに強く関与します。このような CNV は遺伝子 (体を構成するタンパク質の設計図) の発現を変化させ、中枢神経系の発達に影響を与えることで発症リスクに繋がると考えられています。一方、双極性障害と CNV の関連性は、自閉スペクトラム症や統合失調症と比較すると十分明らかになっていません。さらに従来 CNV 解析では、タンパク質の設計図である遺伝子が存在する領域 (コーディング領域) が中心で、それ以外の領域 (ノンコーディング領域、ヒトゲノムの約 98% を占める) に位置する CNV の意義は十分に検討されていません。そのため、コーディング領域に加え、ノンコーディング領域の CNV を3疾患で直接比較することで、遺伝要因さらには分子病態の共通点や相違点が明らかになり、病態に基づく新たな診断体系や新規治療法の開発に繋がることが期待されます。

2. 研究成果

本研究では、CNV が統合失調症や自閉スペクトラム症に加え、双極性障害の発症にも関与する可能性を考え、3疾患の患者と健常者を対象に大規模なゲノム解析を行いました。国内の 20 以上の精神科施設 (図 1) が参加するオールジャパンの多施設共同研究として、全体で 8,708 例 (双極性障害 1,818 例、統合失調症 3,014 例、自閉スペクトラム症 1,205 例、健常者 2,671 例) の CNV をアレイ CGH という手法を用いて調べました。3疾患の CNV を同時に解析した研究としては国際的にも最大規模です。日本人において頻度が 1%未満の稀な CNV (全体で 25,654 個を同定) に着目し、3疾患にみられる CNV の特徴について詳しく比較しました。



図1 本研究の主な参加精神科施設：オールジャパンによる共同研究を実施

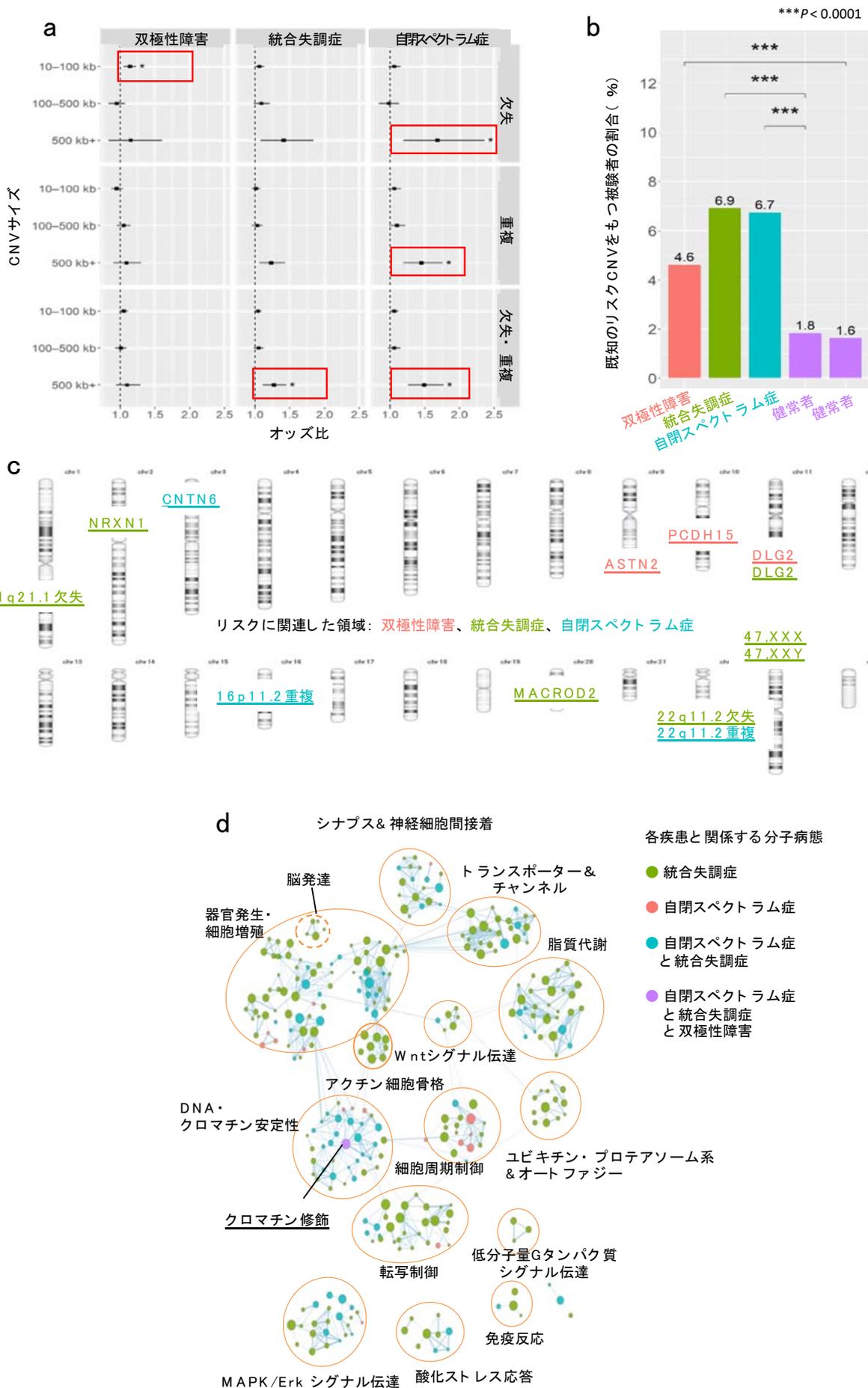


図2 双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症におけるCNVの比較解析

本研究の結果から、主に以下の 5 つの点が明らかになりました。

(1) CNV サイズの分布に関する特徴 (図 2a)

CNV サイズが大きいほど、より多くの遺伝子の発現が変化するため、その分布の特徴を知るとは重要です。各疾患の患者と健常者の間で遺伝子領域の CNV を比較した結果、双極性障害では小規模サイズ (10 万塩基[100 kb]以下) の欠失が多く存在し、大規模サイズ (50 万塩基[500 kb]以上) の欠失・重複が多い自閉スペクトラム症や統合失調症とは異なるパターンを示しました。したがって、双極性障害では、小規模サイズの欠失 (比較的少数の遺伝子が影響を受ける) が発症に関与することが示唆されました。

(2) 既知のリスク CNV との関連 (図 2b)

自閉スペクトラム症や知的能力障害等の神経発達症と関連する既知のリスク CNV が多数知られています。このようなリスク CNV の保有者は、双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症のそれぞれで、4.6%、6.9%、6.7%で、健常者の 1.8%よりも有意に高い頻度でした。このことから、既知のリスク CNV は、3 疾患の発症リスクに関与することがわかりました。リスク CNV が発症に与える影響の強さは、双極性障害は 2.9 倍、統合失調症は 3.7 倍、自閉スペクトラム症は 4.2 倍でした。したがって、既知のリスク CNV が双極性障害の発症に与える影響は、残り 2 疾患に対する影響よりも小さい傾向がわかりました。

(3) 各疾患のリスクに関連するゲノム領域 (図 2c)

既知のリスク CNV の中で、各疾患患者で健常者よりも CNV が多くみられるゲノム領域を調べた結果、3 疾患のいずれかの発症リスクに関与する領域を合計で 12 か所同定しました (双極性障害 3 か所、統合失調症 6 か所、自閉スペクトラム症 3 か所)。双極性障害では、3 つの遺伝子(PCDH15、ASTN2、DLG2) の関与が明らかになりました。この 3 遺伝子は、これまでの基礎研究から神経回路 (神経細胞同士の繋がり) の形成・機能に関与することが示唆されています。その他、統合失調症では 22q11.2 欠失、1q21.1 欠失、NRXN1 等との関連が、自閉スペクトラム症では 16p11.2 重複、22q11.2 重複、CNTN6 との関連が明らかになりました。

(4) 分子病態の解析 (図 2d)

疾患の理解や治療法の開発を進めるうえで、患者のゲノム変異 (CNV) がどのようなメカニズムで精神疾患を引き起こすかを知ることが重要です。CNV でコピー数が変化した遺伝子の生物学的機能の情報から、各疾患の病態にどのような機能異常が関与するかを統計学的手法を用いて調べました。双極性障害を含む 3 疾患共通の分子病態に、クロマチン機能 (注: クロマチンは DNA とタンパク質が結合して折りたたまれたもので、遺伝子発現の調節にも関与する) との関連が唯一示唆されました。一方、自閉スペクトラム症と統合失調症にはより広範な分子病態 (クロマチン機能以外のシナプス、酸化ストレス応答、転写制御等) が関与し、かつ、この 2 疾患の分子病態には共通点が多いことがわかりました。

(5) ノンコーディング領域の CNV

従来の CNV 解析は、タンパク質の設計図である遺伝子が存在するゲノム領域を中心に研究が行われてきました。しかし、ヒトゲノムの約 98%はそのような遺伝子が存在しない領域（ノンコーディング領域）で、遺伝子の発現調節に関与することが知られています。ノンコーディング領域に存在する CNV が精神疾患の発症に関与するか分かっていなかったため、調べました。これまでの研究から、脳組織で発現調節の役割をもつノンコーディング領域（エンハンサーやプロモーター）が報告されており、その領域の CNV が各疾患の発症リスクに関連するかを統計学的に調べました。その結果、ノンコーディング領域の CNV が自閉スペクトラム症・統合失調症のリスクと有意に関連することが分かりました。ノンコーディング領域の CNV も遺伝子発現の調節に影響を及ぼし、自閉スペクトラム症・統合失調症の発症に関与する可能性が考えられました。

3. 今後の展開

本研究から、自閉スペクトラム症や統合失調症との強い関連が知られていた CNV が、双極性障害にも関与する可能性が示唆されました。双極性障害の分子病態としてクロマチン機能の関与が示唆されましたが、双極性障害治療薬のバルプロ酸の薬理作用にも、クロマチン機能が関与する可能性が指摘されています。双極性障害との関連が明らかになった遺伝子（PCDH15、ASTN2、DLG2）は、神経回路機能に関わることがこれまでの研究から示唆されています。現在、PCDH15、ASTN2 欠失を有する双極性障害患者及び 22q11.2 欠失、3q29 欠失を有する自閉スペクトラム症・統合失調症患者から作製した iPS 細胞や、これらの変異に基づき作製したモデルマウスを用いて、変異からどのようなメカニズムで、精神疾患の発症に至るのかを検討しています。今後、自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害の発症メカニズムの理解から、病態に基づく新たな診断体系や新規治療法の開発に繋がることが期待されます。

4. 用語説明

(※1) 双極性障害

うつ状態と躁状態を繰り返す精神疾患。人口の 1%前後が罹患する。うつ状態のときには気分の落ち込みに加え、意欲・興味の喪失、思考力低下、気力減退等がみられる。躁状態のときには気分の高揚に加え、活動性の上昇、自信の増大、短時間の睡眠でも平気、思考の活発化、注意の散漫等がみられる。発症には、遺伝的影響が強いことが知られ、そのメカニズムの解明には遺伝学的解析が有用と期待される。

(※2) 統合失調症

幻覚や妄想等の陽性症状、意欲低下等の陰性症状、および認知機能障害を特徴とする疾患。人口の 1%前後が罹患するとされる。有効性の高い治療薬の開発が望まれている。発症には遺伝要因が強く関与することが知られている。

(※3) 自閉スペクトラム症

社会的コミュニケーションや対人関係の障害、パターン化した興味や活動といった特徴をもつ神経

発達症。有病率は約 1%と報告され、男女比は 4 : 1 で男性に多い。多くの患者は発達の早期に診断されるが、成人になって初めて診断されるケースもある。統合失調症や双極性障害と同様に、本疾患の発症にも遺伝要因が強く関与することが知られている。

(※4) ゲノムコピー数変異 (Genomic Copy Number Variation: CNV)

染色体上の特定のゲノム領域のコピー数が、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) になる変化を指す。CNV は、その領域に含まれる遺伝子の発現を変化させ、ヒトの様々な疾患の発症に関与する。その代表例が統合失調症や自閉スペクトラム症等の精神疾患である。

(※5) 神経発達症

小中学校入学前に、何からの発達特性を示すことで特徴づけられ、そのために日常生活や社会生活の困難きたす状態。知的能力障害、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、コミュニケーション症群、限局性学習症、チック症群、発達性協調運動症、常同運動症が含まれる。

6. 発表雑誌

掲雑誌名 : Biological Psychiatry

論文タイトル : Cross-disorder analysis of genic and regulatory copy number variations in bipolar disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder

著者 : Itaru Kushima^{1,2, ¶*}, Masahiro Nakatochi^{3, ¶}, Branko Aleksic¹, Takashi Okada^{1,4}, Hiroki Kimura¹, Hidekazu Kato¹, Mako Morikawa¹, Toshiya Inada¹, Kanako Ishizuka⁵, Youta Torii¹, Yukako Nakamura¹, Satoshi Tanaka^{6,7}, Miho Imaeda⁸, Nagahide Takahashi⁹, Maeri Yamamoto¹, Kunihiro Iwamoto¹, Yoshihiro Nawa¹, Nanayo Ogawa¹, Shuji Iritani^{1,10}, Yu Hayashi¹, Tzuyao Lo¹, Gantsooj Otgonbayar¹, Sho Furuta¹, Nakao Iwata¹¹, Masashi Ikeda¹¹, Takeo Saito¹¹, Kohei Ninomiya¹¹, Tomo Okochi¹¹, Ryota Hashimoto¹², Hidenaga Yamamori^{12,13,14}, Yuka Yasuda^{12,15}, Michiko Fujimoto^{12,13}, Kenichiro Miura¹², Masanari Itokawa^{17,18}, Makoto Arai¹⁷, Mitsuhiro Miyashita^{17,18,19}, Kazuya Toriumi¹⁷, Kazutaka Ohi^{20,21}, Toshiki Shioiri²⁰, Kiyoyuki Kitaichi²², Toshiyuki Someya²³, Yuichiro Watanabe²³, Jun Egawa²³, Tsutomu Takahashi^{24,25}, Michio Suzuki^{24,25}, Tsukasa Sasaki²⁶, Mamoru Tochigi²⁷, Fumichika Nishimura²⁸, Hidenori Yamasue²⁹, Hitoshi Kuwabara²⁹, Tomoyasu Wakuda²⁹, Takahiro A. Kato³⁰, Shigenobu Kanba^{16,31}, Hideki Horikawa^{30,32}, Masahide Usami³³, Masaki Kodaira³⁴, Kyota Watanabe³⁵, Takeo Yoshikawa³⁶, Tomoko Toyota³⁶, Shigeru Yokoyama³⁷, Toshio Munesue³⁷, Ryo Kimura³⁸, Yasuko Funabiki³⁹, Hirotaka Kosaka⁴⁰, Minyoung Jung^{40,41}, Kiyoto Kasai^{42,58}, Tempei Ikegame⁴², Seiichiro Jinde⁴², Shusuke Numata⁴³, Makoto Kinoshita⁴³, Tadafumi Kato⁴⁴, Chihiro Kakiuchi⁴⁴, Kazuhiro Yamakawa⁴⁵, Toshimitsu Suzuki⁴⁵, Naoki Hashimoto⁴⁶, Shuhei Ishikawa⁴⁷, Bun Yamagata⁴⁸, Shintaro Nio⁴⁹, Toshiya Murai⁵⁰, Shuraku Son⁵⁰, Yasuto Kunii^{51,52}, Hirooki Yabe⁵², Masumi Inagaki⁵³, Yu-ichi Goto⁵⁴, Yuto Okumura^{3,55}, Tomoya Ito^{3,55}, Yuko Arioka^{1, 56}, Daisuke Mori^{1,57}, Norio Ozaki^{1,59,*}

所属名 :

1. Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine
2. Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital
3. Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine
4. Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry
5. Health Support Center, Nagoya Institute of Technology
6. National Hospital Organization Higashi Owari National Hospital
7. Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center
8. Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital
9. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine
10. Okehazama Hospital Brain Research Institute
11. Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine
12. Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry
13. Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine
14. Japan Community Health care Organization Osaka Hospital
15. Medical Corporation Foster
16. Kyushu University
17. Schizophrenia Research Project, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
18. Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital
19. Department of Psychiatry, Takatsuki Clinic
20. Department of Psychiatry, Gifu University Graduate School of Medicine
21. Department of General Internal Medicine, Kanazawa Medical University
22. Laboratory of Pharmaceutics, Department of Biomedical Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University
23. Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
24. Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences
25. Research Center for Idling Brain Science, University of Toyama
26. Laboratory of Health Education, The University of Tokyo
27. Department of Neuropsychiatry, Teikyo University School of Medicine
28. Center for Research on Counseling and Support Services, The University of Tokyo
29. Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine

30. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
31. Japan Depression Center
32. Horikawa Hospital
33. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine
34. The Department of Child and Adolescent Mental Health, AIIKU Clinic
35. Hiroshima City Center for Children's Health and Development
36. Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Center for Brain Science
37. Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University
38. Department of Anatomy and Developmental Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University
39. Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University
40. Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui
41. Cognitive Science Group, Korea Brain Research Institute
42. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
43. Department of Psychiatry, Graduate School of Biomedical Science, Tokushima University
44. Department of Psychiatry and Behavioral Science, Juntendo University Graduate School of Medicine
45. Department of Neurodevelopmental Disorder Genetics, Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
46. Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine
47. Department of Psychiatry, Hokkaido University Hospital
48. Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine
49. Department of Psychiatry, Saiseikai Central Hospital
50. Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine
51. Department of Disaster Psychiatry, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University
52. Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Fukushima Medical University
53. Department of Pediatrics, Tottori Prefectural Tottori Rehabilitation Center
54. Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience
55. Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University
56. Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital
57. Brain and Mind Research Center, Nagoya University
58. The International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCIN) at The University of Tokyo Institutes for Advanced Study (UTIAS)
59. Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University

DOI : 10.1016/j.biopsych.2022.04.003

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Bio_220617en.pdf