



摂食障害の病態にシナプス機能の障害が関与 ～日本人患者を対象としたゲノム解析の知見～

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、医学部附属病院化学療法部の今枝美穂病院助教、国立病院機構東尾張病院（名古屋医療センター併任）の田中聡副院長らの研究グループは、若年女性で有病率が高いことが知られる摂食障害を対象にゲノム解析を実施した結果、ゲノムコピー数変異（CNV）（※1）が発症リスクに関与することを見出しました。重症な摂食障害と診断された女性患者の10%で、神経発達症（※2）との関連が知られるリスクCNVが見つかり、健常者よりも頻度が高かったことから発症リスクに関与することが示唆されました。患者で見つかったCNVの多くは、神経細胞のシナプス（※3）に関連した遺伝子に影響するものでした。遺伝子セット解析（※4）から、シナプス関連遺伝子群に患者CNVが有意に多く集積することも確認し、シナプスの機能障害が摂食障害の病態に深く関与することを初めて明らかにしました。

本研究は、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「Psychiatry and Clinical Neurosciences」に掲載されます。

ポイント

- ゲノムコピー数変異（CNV）が摂食障害の発症リスクに関与することを初めて明らかにしました。
- 摂食障害と神経発達症には遺伝的要因において共通性があることが示されました。
- 神経細胞のシナプス機能の障害が摂食障害の病態に関与することが示唆されました。

1. 背景

摂食障害は、摂食行動の持続的な障害によって特徴づけられ、身体的健康や心理社会的機能に障害を与える疾患群です。中でも神経性やせ症は、若年女性の約1%に認められ、体重増加に対する強い恐怖、自分の体に対するイメージ(身体像)の歪み、食事量の制限による著しい低体重を示し、死亡率も高い(10年間で約5%)ことが報告されています。摂食障害の病態は不明であり、効果の高い薬物治療もないのが現状です。一方で、これまでの疫学研究から、摂食障害の発症には遺伝要因が強く関与し、他の精神疾患の遺伝要因とも一部オーバーラップする可能性が示唆されてきました。ゲノム変異のサブタイプであるゲノムコピー数変異(CNV)は、自閉スペクトラム症、統合失調症をはじめ、精神疾患の発症に関与することが知られています。摂食障害を対象とした既報のゲノム研究では、患者の一部で、精神疾患のリスクに関連するCNVが見つっています。しかし、摂食障害とCNVの関連性については未だ明確な結論は得られておらず、発症リスクかどうか不明です。

2. 研究成果

本研究では、摂食障害患者70例と健常者1036例(研究被験者は全員日本人女性)を対象に、CNVの解析を実施しました。患者は、神経性やせ症(摂食制限型または過食・排出型)、回避・制限性食物摂取症のいずれかの診断を受け、最低BMIが15以下の重症な患者としました。遺伝子解析には、小さいサイズのCNVも検出可能な高解像度アレイCGHを用いました。既報により神経発達症の発症に関与するCNVは知られていることから、摂食障害に関する今回の研究では、この神経発達症のリスクCNVに着目して調べました。その結果、摂食障害患者の10%(7/70)、健常者の2.3%(24/1036)で神経発達症のリスクCNVが見つかり、統計解析から、摂食障害のリスクと有意に関連することを確認しました(オッズ比 = 4.69, $P = 0.0023$)。患者で見つかった変異には、45,X(ターナー症候群)、KATNAL2欠失、DIP2A欠失、PTPRT欠失、RBFOX1欠失、CNTN4欠失、MACROD2欠失、FAM92B欠失が含まれていました。この中で、PTPRT、DIP2A、RBFOX1、CNTN4は、神経細胞のシナプスで機能することが報告されていました。シナプス機能障害の関与をさらに検討するため、遺伝子セット解析を行いました。その結果、シナプスのシグナル伝達に関連した遺伝子群に患者CNVが有意に多く集積することを見出し(オッズ比 = 2.55, $P = 0.0254$)、シナプスのシグナル伝達が病態に関与する可能性が示唆されました。

3. 今後の展開

本研究から、神経発達症の発症に関与する既知のリスクCNVが摂食障害の発症にも関与することが示されました。さらに摂食障害の病態にシナプス機能の障害が関与することが明らかになりました。本研究はサンプル数が比較的小さいため(摂食障害患者70例)、さらに大規模な症例を用いたゲノム解析で再現性を確認する必要があります。そのうえで、今後は患者で見出したCNVに基づいて、患者由来iPS細胞やモデル動物を用いた解析を行い、シナプス機能障害の観点から摂食障害の病態理解が進むことが期待されます。これらの研究成果は、摂食障害の早期診断法の開発や新規治療薬の開発に寄与すると期待されます。

4. 用語説明

(※1) ゲノムコピー数変異 (CNV)

染色体上の一部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によって、その領域に含まれる遺伝子のコピー数が変化し、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などの精神疾患である。

(※2) 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をきたす状態。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。

(※3) シナプス

2つの神経細胞同士をつなぐ接合部のこと。シナプスを介して、神経細胞から神経細胞へ情報が伝えられる(シナプス伝達)。シナプス伝達の効率に変化することが知られ(シナプス可塑性)、学習や記憶に深く関与していると考えられている。

(※4) 遺伝子セット解析

共通の生物学的な特性(遺伝子機能など)に基づいて定義された遺伝子セットを用いた解析。患者の変異がどのセットに多くみられるかを統計的な手法を用いて探索することで、疾患の分子病態にどのような生物学的機能異常が関わっているかを推定することができる。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Psychiatry and Clinical Neurosciences

論文タイトル : Contribution of copy number variations to the risk of severe eating disorders

著者・所属 :

Itaru Kushima^{1,2,*}, Miho Imaeda^{1,3}, Satoshi Tanaka^{1,4,5}, Hidekazu Kato¹, Tomoko Oya-Ito^{1,6}, Masahiro Nakatochi⁷, Branko Aleksic¹, Norio Ozaki^{1,8}

1. Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

2. Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital

3. Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital

4. National Hospital Organization Higashiowari National Hospital

5. The Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

6. Department of Nutrition, Shubun University

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

8. Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University

DOI : 10.1111/pcn.13430

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Psy_220810en.pdf