



## 16p11.2 重複患者に見られる多様な精神症状 ～患者 4 例のケースシリーズ～

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、大学院生の林優らの研究グループは、染色体 16p11.2 領域のコピー数が通常の 2 コピーから 3 コピーに増える変化 (16p11.2 重複<sup>※1</sup>) を持つ統合失調症 (SCZ) 患者 2 例と自閉スペクトラム症 (ASD) 患者 2 例を同定し、後方視的に臨床経過を調査しました。その結果、この 4 例の臨床経過の中で、主診断以外の多様な精神症状を呈すること、また SCZ 患者 2 例は薬物治療に抵抗性を示すことを確認しました。

近年のゲノム研究から、精神疾患の強い発症リスクとなるゲノムバリエント(ゲノムの個人差)が複数見つかっています。その 1 つである 16p11.2 重複は、SCZ、ASD、知的能力障害、双極性障害等の発症リスクに関連することが報告され、疾患横断的なリスクバリエントの 1 つとして知られていました。一方で、本重複を有する個々の患者について、診断名以上の詳細な臨床情報やその経時的変化、治療反応性に関する報告はほとんどありませんでした。

尾崎紀夫教授らの研究グループは、これまでの先行研究で、SCZ と ASD の患者を対象にアレイ CGH 法<sup>※2</sup> を用いて 16p11.2 領域のゲノムコピー数バリエント (copy number variant; CNV) <sup>※3</sup> を解析し、SCZ 患者 2 例と ASD 患者 2 例に 16p11.2 重複があることを同定しました。今回、患者 4 例の詳細な臨床経過を後方視的に調査することで、16p11.2 重複が、患者間の精神科診断の多様性だけでなく、患者一人一人の精神症状の多様性にも関与する可能性があることが示唆されました。本研究成果は、16p11.2 重複の診断や病態理解の手がかりになることが期待されます。

本研究成果は、学術雑誌「Psychiatry and Clinical Neurosciences」の電子版 (2021 年 12 月 23 日版) に掲載されました。

## ポイント

- 16p11.2 重複の日本人患者 4 例の詳細な精神医学的な表現型について報告しました。
- 16p11.2 重複の精神症状が、一人の患者の中でも可変的に様々に変化することを確認しました。
- 本研究成果は、16p11.2 重複の臨床的な治療法の確立と、病態機序の解明に繋がることが期待されます。

## 1. 背景

ゲノムコピー数バリエーション(CNV)は、ゲノムバリエーションの 1 つであり、頻度の稀な CNV には、精神疾患や神経発達症の発症リスクに関連するものがあります。その中の 1 つ、16p11.2 重複は、その重複領域に 20~30 の遺伝子を含み、そのうちのいくつか (*MAPK3*, *KCTD13*, *TAOK2* など) は、神経細胞の発達に重要な役割を果たすことが知られています。これまでのゲノム研究の知見から、16p11.2 重複は、知的能力障害 (ID)、自閉スペクトラム症 (ASD)、統合失調症 (SCZ)、注意欠如・多動症 (ADHD)、双極性障害 (BP) の発症リスクと関連することが知られていました。一方で、一人一人の患者について、診断名以上の詳細な臨床情報の報告は乏しく、精神医学的な表現型の特徴や治療反応性は十分に検討されていませんでした。

## 2. 研究成果

これまでの先行研究で同定された 16p11.2 重複を持つ SCZ 2 例 (症例 1 と 2) と ASD 2 例 (症例 3 と 4) について、発達歴、発症年齢、精神症状 (診断閾値以下の精神症状を含む)、入院期間、治療歴と治療反応性、脳画像所見、血液検査結果、認知機能検査結果などを含む詳細な臨床情報を、後方視的に検討しました。

その結果として、症例 1 は幼少時に ASD や ADHD の症候を示し、6 歳時の知能検査で軽度の ID と診断されました。20 歳で SCZ を発症し、その後 BP に関連した躁症状や抑うつ症状を認めました。薬物治療の効果が乏しく、治療抵抗性の SCZ 患者であり、15 年以上の入院歴がありました。症例 2 も、治療抵抗性の SCZ 患者で、30 年以上にわたる入院歴を認めました。症例 3 は、ASD と ADHD と診断された女児ですが、幼少時から強いこだわりや感覚過敏を持ち、衝動性が強く、学校では授業に集中して取り組むことが困難でした。症例 4 も幼少期に ASD と ADHD と診断されましたが、その後の発達過程で SCZ に認められる妄想や BP に特徴的な躁症状を認めました。

このように、16p11.2 重複を持つ患者の精神医学的な診断名は一定ではなく、さらに、個々の患者の臨床経過の中でも臨床症状が多彩に変化することが示唆されました。その背景には、16p11.2 重複以外の他のゲノムバリエーションの影響が考えられたため、4 症例の全ゲノムシーケンス解析を実施しましたが、精神疾患に関連する他の病的バリエーションは同定できませんでした。

また、SCZ と診断された症例 1 と 2 に関しては、SCZ の薬物治療 (主としてドーパミン受容体阻害作用を持つ薬) を十分に行っても症状の改善が認められず、16p11.2 重複と治療抵抗性 SCZ との関連が示唆されました。

### 3. 今後の展開

2021年10月にアレイ CGH 法が保険適用となり、臨床現場で 16p11.2 重複を調べることができるようになりました。それに伴い、今後、16p11.2 重複を有する精神疾患患者の報告が増えると思われていますが、本ケースシリーズのような詳細な臨床経過記録がさらに蓄積していくことで、16p11.2 重複を有する患者の詳しい臨床経過が明らかになり、エビデンスに基づいた治療法の確立にも役立つことが期待されます。

### 4. 用語説明

※1 16p11.2 重複：

16番染色体短腕の 11.2 領域（約 500 キロ塩基のサイズ）が、通常 2 コピーのところ、3 コピーに増える変化を指す。この領域には、20~30 の遺伝子が含まれており、その一部は脳の発達に関わる重要な役割を持っている。本重複によって、当該遺伝子のコピー数が増えることで、多様な神経発達症や精神疾患、てんかんや小頭症などの身体疾患に関与すると考えられる。

※2 アレイ CGH 法：

ゲノムコピー数バリエーション (CNV) を全ゲノムで検出する方法。

※3 ゲノムコピー数バリエーション (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（病的 CNV）、その代表例が統合失調症や ASD などの精神疾患である。

### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Psychiatry and Clinical Neurosciences

論文タイトル：Variable psychiatric manifestations in patients with 16p11.2 duplication: A case series of four patients

著者：Yu Hayashi<sup>1,\*</sup>, Itaru Kushima<sup>\*1,2,\*</sup>, Branko Aleksic<sup>1</sup>, Tetsu Senaha<sup>3</sup>, Norio Ozaki<sup>1</sup>

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

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

3 Department of Psychiatry, KACHI Memorial Hospital, Toyohashi, Japan

DOI：https://doi.org/10.1111/pcn.13324

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Psy\\_Clin\\_Neu\\_220201en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Psy_Clin_Neu_220201en.pdf)