

氏名	齋藤竹生
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1076号
学位授与の日付	平成27年3月12日
学位論文題名	Replication and Cross-Phenotype Study Based Upon Schizophrenia GWASs Data in the Japanese Population: Support for Association of MHC Region with Psychosis 「統合失調症GWAS(全ゲノム関連解析)データに基づく日本人集団での追試ならびにクロスフェノタイプ研究：精神病とMHC領域の関連性を支持」 American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 165(5): 421–427. 2014. 7
指導教授	岩田仲生
論文審査委員	主査 教授 倉橋浩樹 副査 教授 井澤英夫 教授 宮川剛

論文内容の要旨

【緒言】

近年の全ゲノム関連解析(GWAS)などから、統合失調症(SCZ)と双極性障害(BD)の両疾患に共通する遺伝的要因の存在が想定されている。例えば、SNP(一塩基多型)ベースの解析でも、SCZで同定されたリスク遺伝子である*ZNF804A*が、BDに対するリスクとなりうる事が複数の研究で報告されている。しかしながら、これらは主に白人を対象としており、本邦を含めアジア人を対象として「SCZの遺伝的リスクがBDに対し共通リスクとなりうるか」という検証は未だなされていない。

【目的】

本研究では、既報のSCZ GWAS結果を用い、1)報告されているリスクSNPが、日本人SCZサンプルにおいても追試できるか、2)日本人BDにおいてリスクとなりうるか(共通するリスクSNPが日本人においても存在するか)ということを目的に研究を行った。

【方法】

2011年9月までに報告されたSCZ GWASから、51個のSNPを選出した。偽陽性を避けるため、スクリーニング用と追試用の2つの異なるサンプルセットを用いた。スクリーニングサンプルでは日本人SCZ、BD、対照群を各々約1,000名について解析、その上で有意な関連を示した2つのSNPについて、追試サンプルとしてSCZ群 1,808名、BD群 821名、正常

対照群 2,321名を用い解析した。検出力を向上させるため、各々のセットにおいてSCZ群ならびにBD群を「精神病群」として解析も実施した。加えて、スクリーニングと追試の2つのサンプルセットの結果についてメタ解析、及び大規模GWASの1つであるPGCグループ(白人)の結果とのメタ解析も実施した。

【結果】

Quality Controlの結果、46 SNPが関連解析の対象となった。スクリーニングサンプルセットにおいて、SCZ群、BD群、精神病群のいずれかにつき $p < 0.05$ を示したSNPは9つであり、そのうちの5つのSNPは、SCZに関連することが知られている6番染色体上のMHC領域に位置していた。P値を補正した後、有意な結果を示したのは、*ZSCAN3I*上のrs7759855(BD群: $P_{corrected} = 0.012$, 精神病群: $P_{corrected} = 0.0093$)、*HLA-F-AS1*上のrs1736913(BD群: $P_{corrected} = 0.019$, 精神病群: $P_{corrected} = 0.040$)、*GPX6*上のrs6927023(精神病群: $P_{corrected} = 0.026$)であり、すべてMHC領域に位置するSNPであった。このうち、rs7759855とrs6927023は強い連鎖不平衡にあるためrs6927023は除き、rs7759855とrs1736913について追試を行った。追試サンプルにおいて、rs7759855のみが有意な関連を示した(SCZ群: $P_{corrected} = 0.032$, 精神病群: $P_{corrected} = 0.026$)。

rs7759855とrs1736913の2つのSNPに関して、スクリーニング群と追試群のメタ解析を行った。その結果、genome-wide significanceを超えないが、両SNPにおいて、すべての疾患群でより強い関連性を認めた。同様に、これら2つのSNPに関してPGCグループとのメタ解析を行ったところ、rs7759855では(SCZ群: $P = 5.0 \times 10^{-4}$, 精神病群: $P = 6.8 \times 10^{-5}$)、rs1736913では(SCZ群: $P = 0.0045$, 精神病群: $P = 3.4 \times 10^{-4}$)と、より強い関連を認めた。

【考察】

MHC領域に存在する*ZSCAN3I*上のrs7759855が、精神病群(SCZ+BD)において有意に関連することを見出した。これは、日本人においてSCZとBDが、共通するリスクを持つことを示唆する。さらに、MHC領域が日本人の精神病群に関連することを意味し、近年のSCZ GWASにおいて、MHC領域がSCZに関連するという報告を支持するものである。

しかし、既報で示されているように、精神疾患関連遺伝子多型のeffect sizeが非常に小さいこと(オッズ比 ~ 1.2 以下)を考慮すると、本研究のサンプル数では、検出力が不足することが想定される。そのため、研究結果を確実なものとするため、今後さらにサンプル数を拡大した上での解析が望まれる。

論文審査結果の要旨

本研究では、統合失調症と双極性障害の患者で共通する遺伝因子を同定するために、これらの疾患群と対照群に関して、既に統合失調症との関連が報告されているSNPから候補SNPを選抜し、その遺伝子型を決定し、関連解析を行った。その結果、2段階のスクリーニングにより*ZSCAN3I*遺伝子内のSNP(rs7759855)のみが疾患との間に強い関連を認めた。このSNPがMHC遺伝子クラスターの近傍に位置していること、別の人種でも同様な関連が報告されているが、その効果が逆方向であることなどから、*ZSCAN3I*遺伝子そのものではなく、近傍に位置するMHC遺伝子の複雑な多型がこれらの疾患と関連していることを提唱した。近年、この領域にはMHC以外にも炎症・免疫系の経路で機能する遺伝子が多く存在し、炎症・免疫と精神疾患の発生との関連が注目されているが、さらに新たな知見を加えた本研究は、この分野の進歩に大きく貢献すると考えられ、学位授与に値すると判断した。