

氏 名	岡 山 達 志
(ふりがな)	(おかやま たつし)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 31 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Next-generation sequencing analysis of multiplex families with atypical psychosis (非定型精神病多発家系の次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析)
論文審査委員	(主) 教授 荒 若 繁 樹 教授 矢 野 貴 人 教授 本 庄 か お り

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目的》

疫学研究において精神疾患では高い遺伝率が示されている。関連遺伝子群の探索は、精神疾患の病因を明らかにする上で重要である。急性に精神病状態に至り残遺症状を示さない非定型精神病は、家族内負因が高く、表現型の均質性が高いことから遺伝子解析による病因探索に適していると考えられ、これまで様々な遺伝研究が行われてきた。本研究では、複数の非定型精神病発症者をもつ家系について全ゲノム情報を解析し、非定型精神病的疾患感受性遺伝子の探索を試みた。

《対象と方法》

近畿圏在住で複数の非定型精神病患者をもつ 3 家系から、発症者計 7 名を対象とした。

HiSeq2500 を用いて Whole Genome Sequence (WGS) を行った。参照配列として、東北メディカル・メガバンク機構の日本人正常者 WGS データを用いた。はじめに、解析によって得られた非定型精神病発症者の WGS データをマッピングし、発症者間で共通する遺伝子変異を抽出した。候補遺伝群の変異は、日本人の他の精神疾患罹患者に関する Genome-wide association study (GWAS) のデータ及び正常者 WGS データと比較し、疾患寄与率の高い疾患感受性遺伝子多型を絞り込む解析を行った。

《結果》

非定型精神病発症者が 2 名の 2 家系において全ゲノム情報を解析したところ、疾患感受性遺伝子として、48 個の遺伝子と 41 個の遺伝子がそれぞれの家系から抽出された。また、3 名の発症者を有する 1 家系では 5 個の遺伝子が抽出された。候補遺伝子として、神経細胞及び軸索伸長に関連する DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma) 遺伝子及び Interleukin 7 受容体遺伝子が含まれていた(多型のアレル頻度: $p < 0.01$)。さらに、解析した非定型精神病発症者 7 名全員において、RNA 3'-Terminal Phosphate Cyclase (RTCA) 及び One Cut Homeobox 2 (ONECUT2) 遺伝子の変異が認められた。主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex; MHC) 領域に対する解析では、Human Leukocyte Antigen (HLA) において、5 名の発症者で Systemic Lupus Erythematosus (SLE) の脆弱性と関連する遺伝子に変異が認められた。

《考察》

統合失調症および双極性障害などの精神疾患の遺伝率は 0.8~0.85 と推定され、疾患感受性遺伝子の探索は、世界中で行われている。精神疾患の原因遺伝子に関する GWAS 研究の結果は、統合失調症や双極性障害は単一遺伝子の変異では説明できないこと、この 2 疾患は遺伝的に重複していることを示している。非定型精神病は、診断が明確に定義づけられない問題を抱えているものの、家族内発症率が高いため稀な遺伝的変化が発症に関連すると考えられてきた。これまで、非定型精神病について次世代シーケンサーによる遺伝子

解析は行われていない。我々は、3名の発症者を持つ家系において、5つの遺伝子に正常群では認められていない多型を見出した。この遺伝子群の中で、DCC 遺伝子は神経細胞及び軸索伸長に関連することが知られている。さらに、DCC 遺伝子は、脳梁欠損の原因遺伝子であること、気分障害と関連があることが報告されている。また、正常群では変異の頻度が 0.01 未満であるにも関わらず、7名の患者で遺伝子座が 40 以上共有されていた。これらの遺伝子座には、精神疾患との関連が報告されていない RTCA や ONECUT2 の SNP が含まれていた。MHC 領域における解析では、7名中 5名に日本人の SLE と強く関連する HLA-DRB1 のタイピングにおいて脆弱性と関連する遺伝子多型が認められた。

今回の結果から、非定型精神病に共通する疾患感受性遺伝子として様々な機能を有する候補遺伝子を見出した。さらに HLA タイピングを用いた解析では自己免疫疾患である SLE との相同性を示唆する所見を得た。しかし、これらの所見は少数規模で行われた遺伝情報解析である。今後、より大規模に家系研究を進め、候補遺伝子について脳組織における発現及び動物モデルによる行動・機能解析を行う必要がある。本研究結果は、非定型精神病的疾患感受性遺伝子を探索するための基礎的情報になると考えられる。

《結論》

本研究は、非定型精神病的疾患感受性遺伝子及びその変異を解析した。遺伝子レベルでの精神病的症状と自己免疫疾患の間に共通の病因があることが示唆された。家族内負因の高い非定型精神病において、疾患感受性遺伝子を同定できる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

急性に精神病状態に至り残遺症状を示さない非定型精神病は、家族内負因が高く、表現型の均質性が高いことから遺伝子解析による病因探索に適していると考えられ、これまで様々な遺伝研究が行われてきた。2013年に行われた全ゲノム関連解析法 (GWAS) を用いた研究では、非定型精神病的疾患感受性遺伝子として MHC 領域に関わる可能性が報告されている。申請者は、全ゲノム解析 (WGS) を用いて、非定型精神病においてより効果量が大きく稀少な遺伝子変異の探索を試みた。

近畿圏在住で複数の非定型精神病患者をもつ 3 家系から、発症者計 7 名の末梢血より精製した DNA を解析し、HiSeq2500 を用いて WGS を行った。HLA 領域にも焦点を当て解析を行った。

その結果、非定型精神病的疾患感受性遺伝子として、3 名の発症者を有する 1 家系では神経細胞及び軸索伸長に関連する DCC 遺伝子及び Interleukin 7 受容体遺伝子が抽出された。また、解析した発症者全員において精神疾患との関連が知られていない RTCA 及び ONECUT2 遺伝子の変異が認められた。HLA 領域におけるタイピング結果では、5 名の非定型精神病患者発症者で Systemic Lupus Erythematosus (SLE) の脆弱性に関連する遺伝子に変異が認められた。

申請者は、非定型精神病的発症に関連する候補遺伝子を明らかにした。さらに、非定型精神病と SLE の脆弱性関連遺伝子の類似性から遺伝子レベルでの非定型精神病と自己免疫疾患との共通の病因を示唆する所見を得た。本研究結果は、家族内負因の高い非定型精神病において、疾患感受性遺伝子の同定に向けて基礎的な知見を与えるものと考えられた。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Translational Psychiatry 8(1): 221, 2018 <オンライン掲載>