

氏名	堤 淳
(ふりがな)	(つつみ あつし)
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24年1月20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	The genetic validation of heterogeneity in schizophrenia (統合失調症における異種性の遺伝学的検討)
論文審査委員	(主) 教授 千原 精志郎 教授 黒岩 敏彦 教授 鈴木 廣一 教授 河野 公一

学位論文内容の要旨

《背景および目的》

統合失調症はその成因として遺伝要因が重要であると考えられ、連鎖や相関の解析によって多くの疾患候補遺伝子や遺伝子多型が報告されてきた。しかし、これらの研究は再現性に乏しく、統合失調症の遺伝学的基盤は未だ明らかにされていないのが現状である。このような問題を解決する試みとして、peer-reviewed journal に掲載された全ての患者対照研究の結果にメタ解析を加えた SZGene というデータベースが作られ、公開されている。今回我々は、このデータベースで、統合失調症の疾患候補遺伝子として上位にあげられている遺伝子が、我々の保有する統合失調症サンプルにおいても疾患候補遺伝子として再現されるか調査した。さらに得られた情報を相加的な多因子モデルを用いて検討し、操作的な基準(DSM-IV-TR)で診断される統合失調症の遺伝的異種性、すなわち統合失調症が遺伝

的に異種な疾患で構成されている可能性を明らかにすることを目的として研究を行った。

《対象および方法》

SZGene のデータベースにおいて、2007 年 2 月時点で統合失調症と関連があると報告された遺伝子多型を p 値で並べ替え、0.005 未満であった DRD2 (rs1801028 と rs6277)、DRD4 (120bpTR)、GRIN2B (rs101938)、TPH1 (rs1800532)、MTHFR (rs1801133)、および DTNBP1 (rs2619528) の 7 つの多型について解析を行った。対象は、複数の精神科医によって DSM-IV-TR の診断基準で統合失調症と診断された統合失調症群 407 名、精神科受診歴のない健常群 384 名である。なお本研究は大阪医科大学倫理委員会によって承認されており、すべての対象者について書面・口頭で説明の上、同意を得た。対象群の risk allele 頻度の差は Fisher の直接確率法を用いて解析を行った。さらに、相加的多因子モデルを仮定して、7 つの遺伝子多型について risk allele を+1 と計算し、ホモ接合体遺伝子型は+2、ヘテロ接合体遺伝子型は+1、non-risk allele のホモ接合体遺伝子型は 0 とし、それぞれを加算して遺伝的脆弱情報を 0~14 で示した。またこの合計を risk-index としてロジスティック回帰モデルにあてはめて解析を行った。

《結 果》

統合失調症群と健常群との間で、各遺伝子多型の遺伝子頻度を比較したところ、いずれの多型においても統合失調症と健常対象者の両群の間に有意な差は見られなかった。また、risk-index については、両群間に有意差を認めず、むしろ健常対象群の方が高かった。さらに、ロジスティック回帰分析からも risk-index に有意な差はみられなかった。また優性遺伝を仮定した多因子モデルにおいても有意な差を認めなかった。

《考 察》

SZGene データベースにおいて、統合失調症の疾患候補遺伝子として高い有意性を示した 7 つの多型について、各多型を個別に解析したところ、統合失調症と有意な相関を示す

ものはみられなかった。さらに相加的な多因子モデルおよび優性遺伝を仮定した多因子モデルを用いた解析でも有意な関連性を認めなかった。このことは、SZGene データベースにおける統合失調症と今回の研究対象となった統合失調症とでは、遺伝的な基盤が異なっている、すなわち統合失調症が遺伝的に異種なもので構成されていることを示唆するものと考えられる。しかしながら、研究手法の限界によってこのような結果を示した可能性も考えられる。すなわち今回用いた対象者数では、効果の小さい遺伝子を検出できなかった可能性がある。また統合失調症の遺伝形式については、多因子モデルが提唱されているものの、詳細な遺伝形式は未だ明らかにされていないことから、今回用いた単純な相加的多因子モデルの妥当性について、今後検討を行う必要がある。さらに人種による多型頻度の偏りや人種による統合失調症の遺伝的な異種性も考えられる。そこで今回我々が調査した遺伝子多型を SZGene データベースからアジア人のみを抽出して計算し直したところ、7つの多型のうち4つの多型では有意な関連が得られた。一方、残り3つの多型では、これまでアジア人を対象とした報告が少なく、今後の検討が必要である。以上のような問題を解決し、統合失調症の遺伝学的基盤を明らかにするためには、今後遺伝的に均一な群での大規模検討が必要になると考えられる。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

統合失調症の成因として遺伝要因が重要であると考えられているものの、遺伝的な病態についてはいまだ明らかにされていない。これまでに連鎖や相関の解析が行われ、多くの疾患候補遺伝子、遺伝子多型が報告されてきた。しかしその多くは再現性に乏しく、統合失調症の遺伝的基盤は明らかにされていないのが現状である。そこで、このような状況を解決するために SZGene データベースが作られ、公開されている。

申請者は、このデータベースを利用し、統合失調症と関連があると報告された遺伝的多型を p 値で並べ替え、0.005 未満であった DRD2(rs1801028 と rs6277)、DRD4(120bpTR)、GRIN2B (rs101938)、TPH1 (rs1800532)、MTHFR (rs1801133)、および DTNBP1 (rs2619528) の 7 つの多型について、統合失調症群 407 名、健常群 384 名を対象として解析を行った。さらに得られた結果を遺伝的脆弱情報に置き換えて多因子モデルを用いた解析を行い、統合失調症が遺伝的に異種な疾患で構成されている可能性について検討を行った。

その結果、7 つの多型では両群間に有意な相関が見られず、さらに相加的な多因子モデルおよび優性遺伝を仮定した多因子モデルを用いた解析でも有意な差を認めなかった。このような結果から、申請者は SZGene データベースにおける統合失調症と今回の研究対象となった統合失調症とでは、遺伝的な基盤が異なっている、すなわち統合失調症が遺伝的に異種なもので構成されている可能性を示すと結論づけている。

本研究の成果は、未だ明らかにされていない統合失調症の遺伝的基盤を解明する上で重要な示唆を与えているものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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)

Behavioral and Brain Functions 7:43, 2011 Oct doi: 10.1186/1744-9081-7-43

〈オンライン掲載〉