

172. 全ゲノムアプローチによる日本人大脳皮質体積解析

橋本 亮太

Key words: 上前頭回皮質, 全ゲノム関連解析 (GWAS), 中間表現型, 統合失調症

大阪大学 大学院連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター

緒言

上前頭回皮質 (Superior frontal gyrus: SFG) は、統合失調症にてその灰白質の体積減少が繰り返し報告されている部位であり、自己認識や感情に関与していることが知られている。自己認識は自己と他者の違いを認識する認知機能であり、自己認識の障害は統合失調症の中核的な特徴である社会認知の障害に結びつく。感情の障害もまた統合失調症によく認められるものである。両側の上前頭回灰白質体積は、強い遺伝性があり、その遺伝率は 76~80%と報告されている。上前頭回皮質体積の減少の個人差には、遺伝が関与することが想定され、脳神経画像の中間表現型の一つと考えられるが、未だ上前頭回皮質体積の全ゲノム関連解析は報告されていない。よって、本研究では、上前頭回皮質体積の全ゲノム関連解析を行った。

方法

日本人の 158 例の統合失調症と 378 例の健常者を対象に (表 1)、採血を行い DNA を抽出し、1.5-T GE Signa EXCITE system を用いて、三次元脳構造画像を撮像した。

表 1. 被験者の人口統計情報

Variables	Schizophrenia (N = 158)	Control (N = 378)	P values (z)
Age (years)	35.3 ± 11.8	36.5 ± 12.7	0.50 (-0.67)
Gender (male/female)	95/63	187/191	<u>0.024 (5.08)</u>
Education (years)	14.1 ± 2.5	15.0 ± 2.3	<u>0.001 (-3.42)</u>
Estimated premorbid IQ	100.8 ± 10.5	107.6 ± 8.0	<u><0.001 (-6.98)</u>
Handedness [rt. / other (lt. or bil.)]	149/9	356/22	0.96 (<0.01)
CPZeq. (mg/day)	560.6 ± 521.9	-	-
Age at onset (years)	24.0 ± 9.1	-	-
Duration of illness (years)	11.3 ± 9.3	-	-
PANSS positive symptoms	18.9 ± 6.0	-	-
PANSS negative symptoms	19.9 ± 6.4	-	-
PANSS general psychopathology	42.2 ± 11.6	-	-

三次元脳構造画像は、VBM8 のツールボックスを用いてセグメンテーションとノーマライゼーションを行った。左右の上前頭回皮質体積は、20 名の画像アトラスを元に算出した (図 1)。

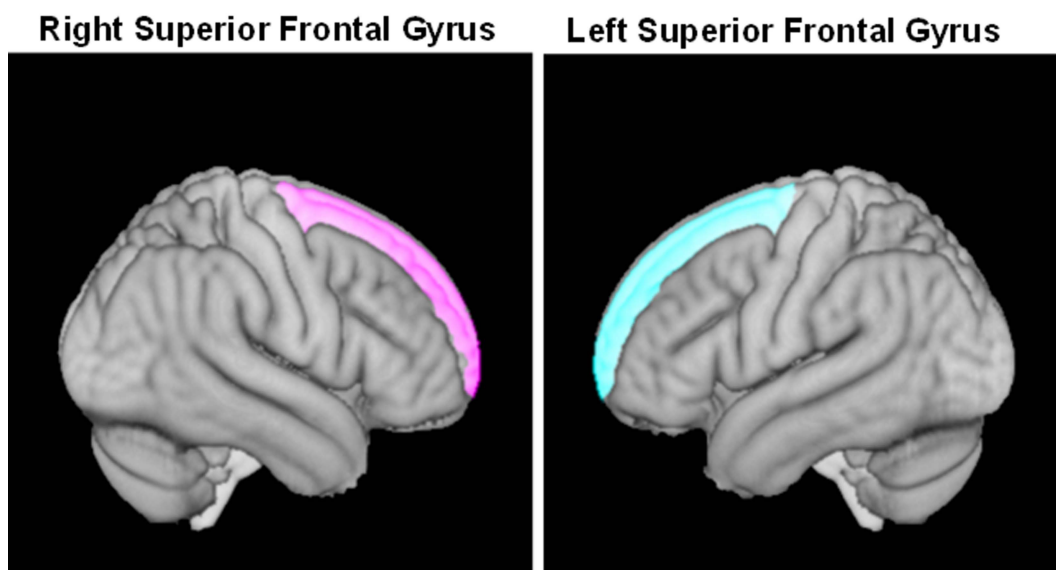


図1. 左右上前頭回皮質.
左右の上前頭回皮質の模式図.

アフィメトリックスの Genome-Wide Human SNP Array 6.0 を用いてジェノタイピングを行った。ジェノタイプと左右の上前頭回皮質体積の全ゲノム解析は、PLINK1.07 用いて、multiple linear regression 解析により、診断、年齢、性別を共変量として行った。すべての被験者に対して、文書を用いて説明し、インフォームドコンセントを得た。本研究は、大阪大学の倫理審査委員会の承認を得て行った。

結果

我々は、1q36.12 の5つの一塩基多型 (SNP: single nucleotide polymorphism) と右の上前頭回皮質体積の間にゲノムワイド有意な関連を認めたが ($P < 5.0 \times 10^{-8}$)、一方、左の上前頭回皮質体積においては、ゲノムワイド有意な SNP は見出されなかった (図2)。rs4654899 多型は、左の上前頭回皮質の関連解析において2番目に低い p 値であった ($P=1.5 \times 10^{-6}$)。

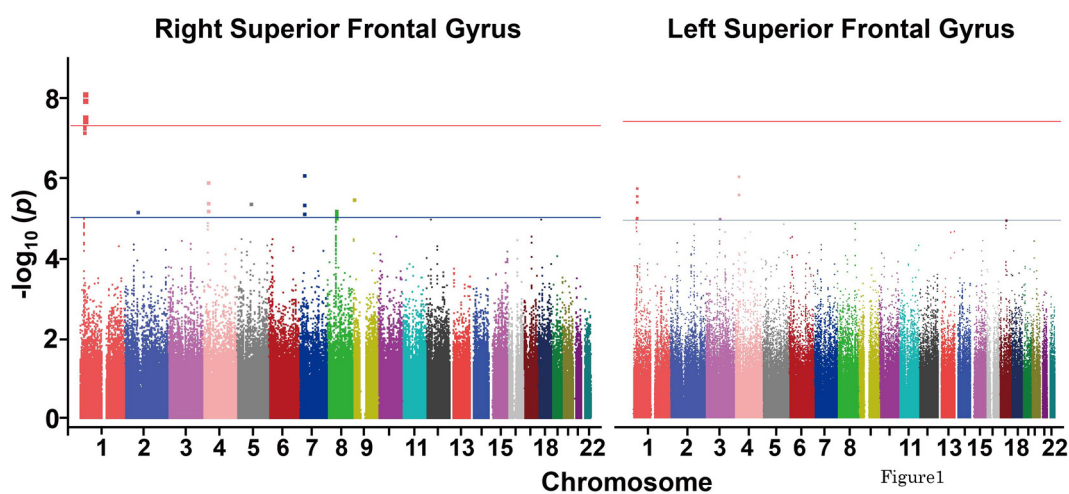


図2. 上前頭回皮質体積の全ゲノム関連解析.

縦軸は log 表記の p 値。横軸は染色体上の SNP の位置を示す。一つ一つのグラフの点が、SNP の位置とその p 値を示す。

最も強い関連は、転写因子の一種である eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 3 (EIF4G3) 遺伝子のイントロン領域にある rs4654899 において認められた ($P=7.5 \times 10^{-9}$) (図 3)。

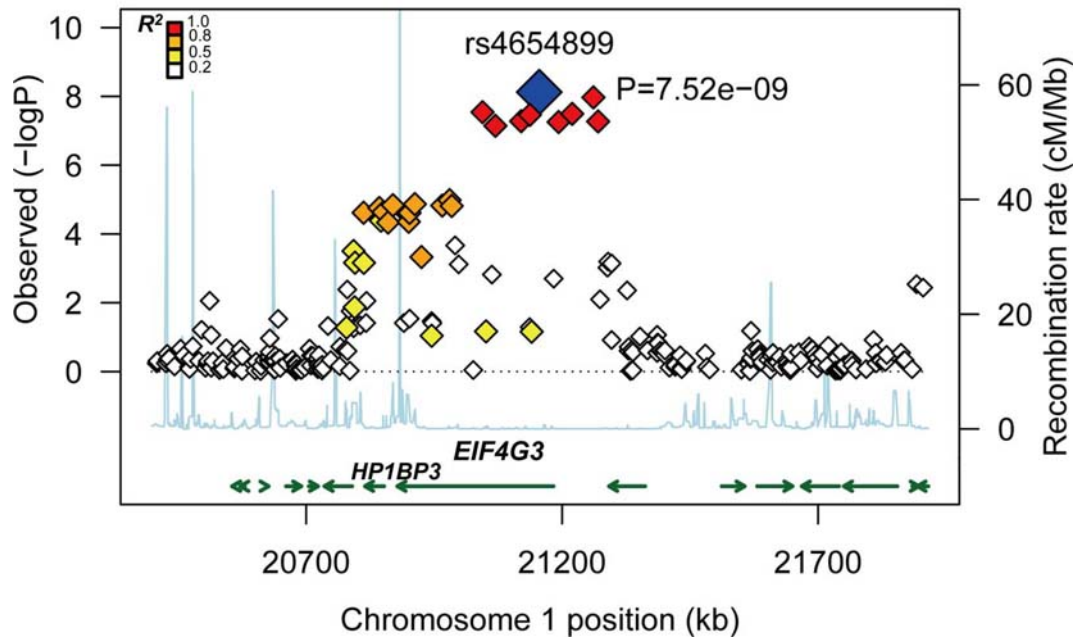


図 3. 右上前頭回皮質体積の全ゲノム関連解析の詳細図。

左縦軸は log 表記の p 値. 一つ一つのグラフの点が, SNP の位置とその p 値を示す. 右縦軸は, リコンビネーションレート. 青の線がそれを示している. 横軸は染色体上の SNP の位置を示す. 下の文字は, 遺伝子名を示している.

右上前頭回皮質における rs4654899 多型の効果は, 統合失調症においても健常者においても, 同様に認められた (図 4).

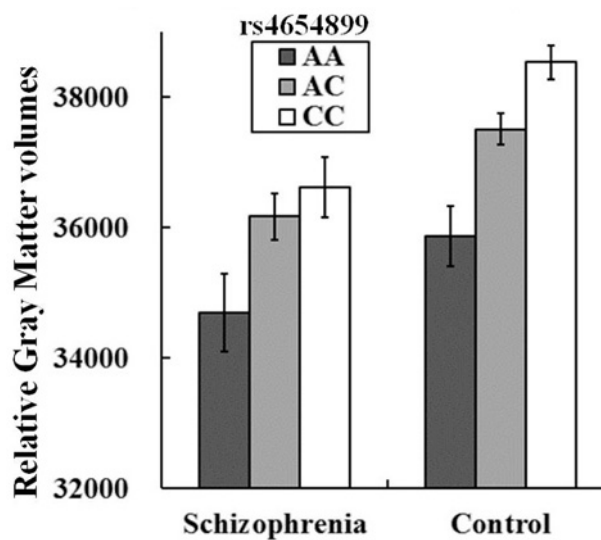


図 4. 右上前頭回皮質体積に対する rs4654899 の遺伝子多型効果.

縦軸は, 右上前頭回皮質の相対的体積を示す. rs4654899 の AA/AC/CC のそれぞれのジェノタイプごとの体積値を統合失調症と健常者で示している.

rs4654899 多型の機能的な意義について、*in silico*で推定した (表2)。SNP Browser 1.0.1 データベースを用いて、rs4654899 多型を代用する rs3767248 多型 (rs4654899 がデータベースになかったため) と mRNA 発現を検討すると、heterochromatin protein 1, binding protein 3 (HP1BP3) 遺伝子 ($P=7.8 \times 10^{-6}$) と calpain 14 (CAPN14) 遺伝子 ($P=6.3 \times 10^{-6}$) との強い関連が見出された。HP1BP3 は、EIF4G3 遺伝子の 3'側に位置してシスアクティング効果と考えられ、CAPN14 遺伝子は別の染色体に位置するためトランスアクティング効果と考えられた。

表2. rs3767248 多型の遺伝子発現への効果

Related Gene	CHR	Probe ID	EFFECT	P value
HP1BP3	1p36.12	1554251_at	0.354	7.80E-06
CAPN14	2p23.1	1557321_a_at	0.342	6.30E-06

リンパ芽球における遺伝子発現と遺伝子多型の関連解析データベース (SNP Browser 1.0.1 database) を用いて、rs4654899 の代用となる rs3767248 と関連する遺伝子発現を検討した。その結果、HP1BP3 と CAPN14 との関連が認められた。

最後に、HP1BP3 遺伝子と CAPN14 遺伝子のヒト脳における発現をウェブデータベースにて検討すると、上前頭回皮質に中程度から強度に発現していることが示された (図5)。

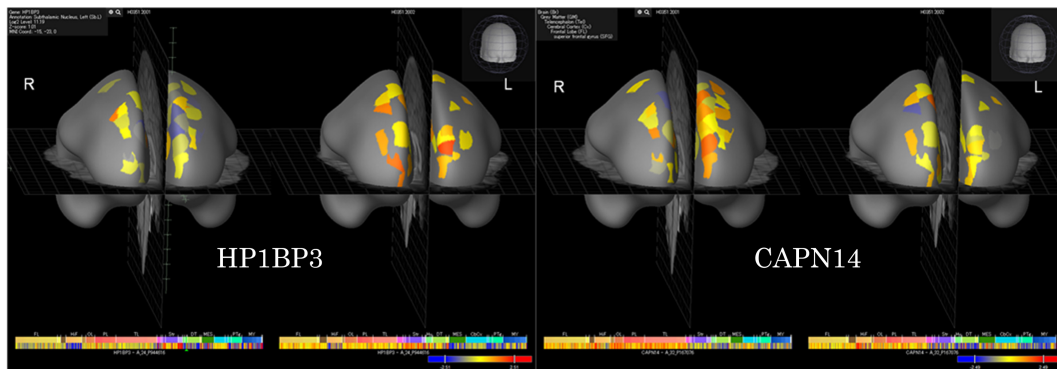


図5. *HP1BP3* と *CAPN14* の上前頭回皮質における発現パターン。

ウェブデータベースにおける *HP1BP3* 遺伝子 (左) と *CAPN14* 遺伝子 (右) の上前頭回皮質における発現パターンを検討し図示した。

考 察

我々は、右上前頭回皮質体積と 1q36.12 に位置する EIF4G3 遺伝子多型がゲノムワイド有意に関連することを初めて報告し、HP1BP3 遺伝子と CAPN14 遺伝子の発現に影響を与える可能性を示唆した。今まで、EIF4G3 遺伝子、HP1BP3 遺伝子、CAPN14 遺伝子のいずれにおいても、統合失調症との関連を報告した研究はなかったが、1p36.12 においては統合失調症のリスク座位としての報告がある。HP1BP3 遺伝子と CAPN14 遺伝子の機能はまだよく知られていないが、HP1BP3 遺伝子は、DNA に結合しヌクレオソームの重合に関与する可能性がある。CAPN14 遺伝子は、カルシウム依存性のシステインプロテアーゼカルパインファミリーの遺伝子である。カルパインファミリーは、アポトーシス、細胞分裂、インテグリンと細胞骨格相互作用の制御、そしてシナプス可塑性に関与している。

我々は、統合失調症に密接に関係する脳構造の遺伝的基盤について新たな知見を得た。この知見は、報告者が運営している生物学的精神医学におけるオールジャパンの共同研究体制である COCORO (Cognitive Genetics Collaborative Research Organization: 認知ゲノム共同研究機構) のサンプルを用いて再現されている (図6)。今後は、これらの遺伝子多型や遺伝子の機能を明らかにすることにより、統合失調症の病態の解明に貢献することができると考えられる。

Cognitive Genetics Collaborative Research Organization
 通称: COCORO: 認知ゲノム共同研究機構 (29研究機関)

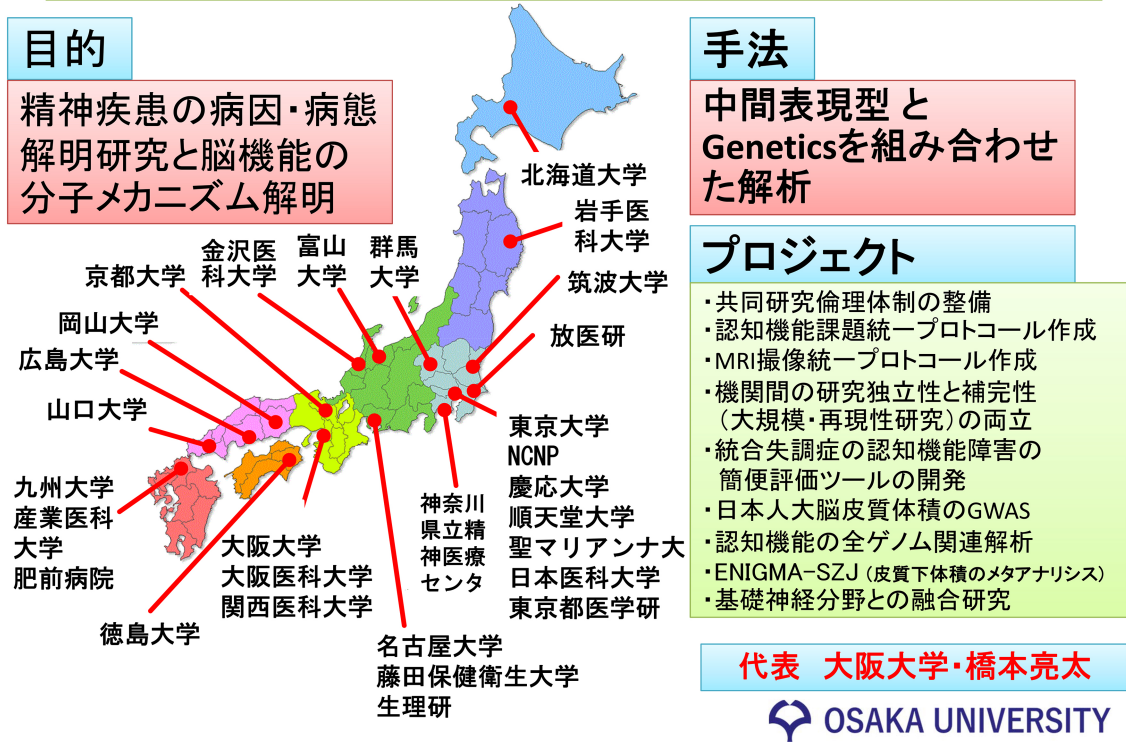


図 6. COCORO 概要.

COCORO の概要を示す。全国の主な精神医学研究機関が参加して、大規模な多施設共同研究を行っている。

共同研究者

本研究の共同研究者は、藤田保健衛生大学医学部精神神経科学の池田匡史と岩田仲生、岩手医科大学医歯薬総合研究所の山下典生、大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室の大井一高、山森英長、安田由華、藤本美智子、武田雅俊、生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門の福永雅喜、筑波大学人間総合科学研究科精神医学の根本清貴、富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学の高橋 努と鈴木道雄、帝京大学医学部精神神経科学講座の栃木 衛、九州大学大学院医学研究院精神病態医学の鬼塚俊明、東京大学大学院医学系研究科精神医学の山末英典と笠井清登、山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学分野の松尾幸治、古屋大学大学院医学研究科精神医学・親と子どもの心療学分野の飯高哲也と尾崎紀夫である。

文 献

- 1) 本研究の成果が論文化されたものが以下の論文である
 Hashimoto, R., Ikeda, M., Yamashita, F., Ohi, K., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Fukunaga, M., Nemoto, K., Takahashi, T., Ochigi, M., Onitsuka, T., Yamasue, H., Matsuo, K., Iidaka, T., Iwata, N., Suzuki, M., Takeda, M., Kasai, K. & Ozaki, N. : Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Translational Psychiatry*, 4 : e472, 2014.