

統合失調症の分子病態には不明の点が多いが、これまでの知見からシナプス機能障害の関与が指摘されている。本研究では、ゲノム変異の観点から統合失調症のシナプス病態について検討を行った。1,699名の統合失調症患者と824名の健常者を対象に高解像度アレイ CGH を用いてゲノムコピー数変異 (CNV) 解析を実施した。CNVデータの *in silico* 解析から、患者で同定した頻度の稀な (< 1%) CNV は presynapse と postsynaptic density (PSD) に局在する各遺伝子群に有意に集積することを明らかにした。とくに PSD では、グルタミン酸受容体の mGluR5 複合体に関連した遺伝子群への強い集積を見出した。第二に、CNV の家系解析を行い、22q11.21 欠失、3q29 欠失、MBD5 欠失を含む 11 個の *de novo* CNV を同定した。これら CNV にはシナプ스에서重要な働きをする遺伝子が複数含まれていた。第三に、シナプス関連遺伝子 *DLG2* (discs large homolog 2) の欠失をもつ 3 名の患者を同定し、精神症状、治療反応性について明らかにした。以上、本研究では、統合失調症病態におけるシナプス関連遺伝子の重要性を示唆する知見を得た。

Gene set analysis results

(a) Synapse-related gene sets	N genes	N genes hit by CNVs	OR (95% CI)	P_{emp}	Holm-adjusted P
PSD	685	134	1.39 (1.05, 1.84)	0.00038	0.0034
PSD/ARC	28	12	1.55 (0.77, 3.13)	0.062	0.12
PSD/NMDAR	61	15	2.62 (1.11, 6.18)	0.0029	0.015
PSD/PSD-95	65	25	1.96 (1.08, 3.54)	0.00072	0.005
PSD/mGluR5	39	6	3.63 (0.84, 15.74)	0.0038	0.015
Presynapse	431	91	1.37 (1.00, 1.88)	0.0011	0.0066
Presynapse/Synaptic vesicle	344	76	1.33 (0.95, 1.84)	0.0066	0.02
Presynapse/Pre-synaptic active zone	173	31	2.79 (1.25, 6.21)	0.00008	0.00088