

## 第 105 回日本精神神経学会総会

## 教 育 講 演

## 精神神経疾患の遺伝学——臨床遺伝から分子精神遺伝学——

佐野 輝（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野）

多くの精神疾患は、双生児・養子研究などの結果から、医学的疾患の中でも遺伝要因が大きいと考えられている。一方、分子遺伝学の研究手法の発展から多数の単一遺伝子疾患の原因となる遺伝子変異が同定されてきた。しかし、大多数の精神疾患の遺伝子的原因についてはいまだ総合的理解には至っていない。この原因については、疾患の多様性、病因の多因子性などが論議されてきた。しかし、研究技術論の進歩と見直しから、この1~2年の間に数千対数千~2万の疾患・対照サンプルの全ゲノムをカバーした common single nucleotide polymorphisms (SNPs) アレイを用いた全ゲノム関連解析 (Genome-wide Association Study : GWAS) の結果が相次いで報告され、感度や統計学的にも信頼に足る結果が得られるようになってきている。一方、これらの common SNPs を対象とした解析では浮かび上がらなかった rare variants の解析も次世代シーケンサーの登場で端緒についている。さらに、最近になって染色体~遺伝子レベルでのゲノム上の微細欠失・重複 (Copy Number Variations : CNVs) が、全ゲノムの12%をも占めることが明らかとなり、特定の CNV が知的障害、広汎性発達障害、統合失調症、てんかんなどの神経発達に関与する疾患群の原因として相次いで同定されつつある。

## 1. 精神疾患における遺伝性と環境要因

精神疾患の多くは、家系、双生児研究などの結果から、医学的疾患の中でも遺伝要因が大きい疾患の代表的な存在と考えられてきた。ただ遺伝要因といっても、唯一の遺伝子の変異に基づくメンデル遺伝病と、いくつかのもしくは多数の遺伝子に関係している場合 (polygenic) があり、polygenic な場合はメンデル遺伝にのっとりず、多くの心因を含む環境因子とともに多因子性を示し、「複雑な疾患」(complex diseases) と呼ばれる。精神疾患の多くはこの「複雑な疾患」と考えられている。しかし、大多数の精神疾患の遺伝子的原因についてはいまだ総合的理解には至っていない。この原因については、疾患の多様性、病因の多因子性などが論議されてきた。しかし、研究

技術論の進歩と見直しから、ここ数年の間に飛躍的な進歩が今後に向けて積み重ねられつつある。

## 2. 全ゲノム関連解析 (Genome-wide Association Study : GWAS)

GWAS では、ヒトの全ゲノム中に1000万種以上もあるといわれる SNPs (single nucleotide polymorphism ; 一塩基多型 : ゲノム上で一塩基だけが他に置き換わっている変異のうち、母集団の1%以上にみられるもの) の多型頻度の高いものをマーカーとして使い、個人が全ゲノム中にどのような SNPs を持つのかを網羅的に調べる。患者と健常者の SNPs の頻度に有意な差が見出されれば、それが感受性遺伝子の候補となる。これまでに、国際 HAPMAP 計画などによって

400万種以上のSNPsの多くの民族集団での頻度が明らかにされている。現在GWASでは、約100万種のSNPsを解析できるマイクロアレイが汎用されているが、対象となるサンプル数が鍵となる。このような関連解析では、統計学的検出力を十分確保し、疾患感受性対立遺伝子型を持つ場合の疾患罹患オッズ比が精神疾患で考えられているような1.1から1.4の場合、8千から2万のケースと対照コントロールサンプルが各々必要となる<sup>2)</sup>。このような大規模サンプルの収集とデータの共有のためには国家的プロジェクトあるいは英米のような国際共同研究体制の確保が重要であるが、残念なことに日本ではこのような体制作りが進んでいない。現在までの英米を中心とした大規模サンプルを用いた精神疾患でのGWASでの結果は、Wellcome Trust Case Control ConsortiumとSklarらが報告した双極性障害におけるANK3遺伝子<sup>13,20)</sup>、O'Donovanらが報告した統合失調症と双極性障害で重なりを持って有意な傾向が検出されるzinc finger protein 804A (ZNF804A) 遺伝子座位内のSNP<sup>9)</sup>があげられる。

### 3. 隣接遺伝子症候群

隣接遺伝子症候群は微細欠失・重複症候群とも呼ばれ、染色体上に隣接して存在するお互いに無関係な複数の遺伝子が同時に染色体の微細欠失あるいは重複などにより障害されて発症したと考えられるもので、染色体異常と単一遺伝子疾患の中間型ともいうべきものである。これらの染色体上の微細欠失・重複は*de novo*に形成されるものもあり、親から子へ伝達されるものもある。COMT遺伝子領域を含む染色体22q11.2の微細欠失によるvelocardiofacial syndromeでは統合失調症をはじめとする精神疾患の発生頻度の高さは有名である<sup>7)</sup>。

### 4. Copy Number Variations (CNVs)

通常ヒトの細胞には遺伝子は2コピーあり、1つは父親、もう1つは母親に由来する。しかし近

年、個人によっては1つの細胞あたり遺伝子が1コピーしかなかったり、あるいは3コピー以上存在するといった遺伝子の数の個人差(Copy Number Variations: CNVs)があることが明らかにされた<sup>17)</sup>。疾患のリスク、様々な薬の治療応答性、副作用の違いといった個人の体質差を生み出す原因として、これまではSNPsに代表される個人間の遺伝子の配列の違いがよく知られているが、近年見つかったCNVsは遺伝子の量の違いであり、遺伝子を多数含むような数Kbp~数Mbpの長さの大きな領域の数が個人間で異なるものである。このCNVsは、なんとヒト全ゲノム中の約360 Mbp(全ゲノムの12%)をも占めることが明らかとなり<sup>10)</sup>、ヒトゲノムの多様性の中心的な存在であることがわかってきた。CNVsがみられるゲノム領域には様々な疾患、薬剤感受性に関連するものを含め約3千個の遺伝子が含まれており、いわゆる染色体異常をとまなう先天性疾患だけではなく、生活習慣病、自己免疫疾患といったcommon diseases(ありふれた病気)を含むヒト形質の個人差に広く関与する可能性がある。これらのデータはデータベース(Database of Genomic Variants; <http://projects.tcag.ca/variation/>)に公開され、世界の研究者が利用可能となっている。CNVsの中でも特定のCNVsは知的障害、広汎性発達障害、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、てんかんなどの神経発達に関与する疾患群の原因として相次いで同定されつつある。すなわち、上記の隣接遺伝子症候群としても認識されていなかったゲノム上の微細欠失・重複が、これらの神経発達に関与する疾患群の原因として相次いで同定されつつある。統合失調症においては、染色体1q21.1<sup>14,15)</sup>、15q11.2<sup>14)</sup>、15q13.3<sup>14,15)</sup>、16p11.2<sup>18)</sup>、16p13.1<sup>3)</sup>、17p12<sup>3)</sup>、22q11.2<sup>3,11)</sup>そしてNeurexin 1(2p16.3)遺伝子座位でのCNVsが同定されており、これらのうち1q21.1のCNVsでは知的障害や広汎性発達障害<sup>16)</sup>、15q11-q13の欠失は広汎性発達障害<sup>9)</sup>、16p11.2<sup>4,5,12,19)</sup>と16p13.1<sup>16)</sup>のCNVsは広汎性発達障害で同定されたものと同一である。

## 文 献

- 1) Brunetti-Pierri, N., Berg, J.S., Scaglia, F., et al.: Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet*, 40 ; 1466-1471, 2008
  - 2) Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., et al.: Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiat*, 166 ; 540-556, 2009
  - 3) Kirov, G., Grozeva, D., Norton, N., et al.: Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 18 ; 1497-1503, 2009
  - 4) Kumar, R.A., KaraMohamed, S., Sudi, J., et al.: Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet*, 17 ; 628-638, 2008
  - 5) Marshall, C.R., Noor, A., Vincent, J.B., et al.: Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*, 82 ; 477-488, 2008
  - 6) Mefford, H.C., Sharp, A.J., Baker, C., et al.: Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med*, 359 ; 1685-1699, 2008
  - 7) Murphy, K.C.: Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*, 359 (9304) ; 426-430, 2002
  - 8) O'Donovan, M.C., Craddock, N., Norton, N., et al.: Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, 40 ; 1053-1055, 2008
  - 9) Pagnamenta, A.T., Wing, K., Akha, E.S., et al.: A 15q13.3 microdeletion segregating with autism. *Eur J Hum Genet*, 17 ; 687-692, 2009
  - 10) Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K.R., et al.: Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 444 ; 444-454, 2006
  - 11) Rodríguez-Santiago, B., Brunet, A., et al.: Association of common copy number variants at the glutathione S-transferase genes and rare novel genomic changes with schizophrenia. *Mol Psychiat*, 2009 Jun 16. [Epub, PMID : 19528963]
  - 12) Rujescu, D., Ingason, A., Cichon, S., et al.: Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 18 ; 988-996, 2009
  - 13) Sklar, P., Smoller, J.W., Fan, J., et al.: Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiat*, 13 ; 558-569, 2008
  - 14) Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., et al.: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455 ; 232-236, 2008
  - 15) Stone, J.L., O'Donovan, M.C., Gurling, H., et al.: Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455 ; 178-179, 2008
  - 16) Ullmann, R., Turner, G., Kirchhoff, M., et al.: Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum Mutat*, 28 ; 674-682, 2007
  - 17) Wain, L.V., Armour, J.A., Tobin, M.D.: Genomic copy number variation, human health, and disease. *Lancet*, 374 (9686) ; 340-350, 2009
  - 18) Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E., et al.: Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320 ; 539-543, 2008
  - 19) Weiss, L.A., Shen, Y., Korn, J.M., et al.: Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med*, 358 ; 667-675, 2008
  - 20) Wellcome Trust Case Control Consortium: Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447 ; 661-678, 2007
-