

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 森川 亮
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1133 号
学位授与の日付 令和5年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Novel missense SETD1A variants in Japanese patients with schizophrenia:
Resequencing and association analysis.
(日本人統合失調症患者における SETD1A 遺伝子の新規のミスセンス変異: リシーケンスと関連解析)

論文審査委員 主査 教授 池内 健
副査 教授 吉原 弘祐
副査 准教授 福井 直樹

博士論文の要旨

【背景】

主に白人を対象としたメタ解析で、SETD1A 遺伝子は統合失調症の発症に大きな効果を持つリスク遺伝子として同定された。しかし、このメタ解析に含まれている台湾人の統合失調症患者と両親のトリオを対象とした研究では、SETD1A 遺伝子の de novo 変異は同定されなかった。また、日本人を対象とした研究でも SETD1A 遺伝子と統合失調症との関連は示されていない。すなわち、統合失調症患者 390 人のリシーケンスによって、SETD1A 遺伝子に新規のミスセンス変異 1 個が同定されたが、症例 1,783 人と対照 2,213 人の関連解析では、この変異と統合失調症との関連を認めなかった。したがって、東アジア人においては SETD1A 遺伝子の稀な変異と統合失調症との関連は明らかにされておらず、さらなる研究が必要である。

【目的】

SETD1A 遺伝子の稀な変異と日本人統合失調症の発症リスクとの関連を明らかにすることを目的として本研究を実施した。

【方法】

統合失調症患者 974 人を対象として、SETD1A 遺伝子のタンパク質コード領域をサンガー法によってリシーケンスした。同定された変異の中から、遺伝子変異のデータベース (Tohoku Medical Megabank Organization 8.3KJPN allele frequency panel, Genome Aggregation Database, Trans-Omics for Precision Medicine freeze 8 database) に登録されていない新規かつアミノ酸置換を伴うミスセンス変異を候補リスク変異として選択した。選択されたミスセンス変異の有害性を、複数の機能予測ソフトウェアで評価した。

統合失調症患者 2,027 人と対照者 2,664 人を対象として、候補リスク変異を TaqMan 法によりジェノタイプングし、遺伝型を判定した。統合失調症患者 3,001 人 (リシーケンスの 974 人とジェノタイプングの 2,027 人) と対照者 2,664 人について、候補リスク変異と統合失調症との関連解析を行った。

候補リスク変異を保有する患者の臨床情報について、後方視的な診療録調査を行った。

本研究は新潟大学遺伝子倫理審査委員会により承認され、対象者からは書面にて研究参加の同意を得た。

【結果】

リシーケンスによって 40 個の変異を同定した。このうち新規のミスセンス変異は p. Ser575Pro と p. Glu857Gln の 2 個であり、ともに有害と機能予測された。

これら新規のミスセンス変異 2 個をジェノタイピングしたが、変異の保有者は認めなかった。関連解析では、これらの変異と統合失調症との有意な関連を認めなかった。

p. Ser575Pro を有していた患者は 63 歳の女性で、30 歳代で統合失調症を発症し、知能指数は 92 と正常、発達の遅れやてんかんの合併は指摘されていなかった。p. Glu857Gln を有していた患者は 59 歳の男性で、33 歳で統合失調症を発症し、知能指数は評価されていなかったが、歩行と発話の発達に遅れがあった。てんかんの合併は指摘されていなかった。

【考察】

SETD1A 遺伝子の新規かつ機能的と予測されたミスセンス変異 2 個を同定し、これらは日本人の統合失調症患者のみに認められた。しかし、統合失調症との有意な関連を示すことはできなかった。本研究のサンプル数（リシーケンスが患者 974 人、ジェノタイピングが患者 2,027 人と対照者 2,664 人）は、日本人における先行研究（リシーケンスが患者 390 人、ジェノタイピングが患者 1,783 人と対照者 2,213 人）よりも大きかった。しかし、アレル頻度が極めて稀な変異と統合失調症との関連を検出するには、本研究のサンプル数は十分ではなく、このために有意な関連を示せなかった可能性がある。

SETD1A 遺伝子は統合失調症だけでなく、発達の遅延、知的能力障害、てんかんと関連も示されている。申請者らが同定した p. Glu857Gln を有する統合失調症患者にも歩行と発話の遅れが認められた。これらの知見は、SETD1A 遺伝子の機能を低下させる変異は精神神経発達上のさまざまな表現型を引き起こすことを示唆している。

【結論】

申請者らは日本人の統合失調症患者にのみ認められる、SETD1A 遺伝子の新規で機能的と予測されるミスセンス変異 2 個（p. Ser575Pro と p. Glu857Gln）を同定し、p. Glu857Gln を有する患者には歩行と発話の発達に遅れが認められた。本研究ではこれらの変異と日本人の統合失調症との有意な関連を示すことはできなかったものの、これらの変異が統合失調症のリスク変異であるかどうかについて明確な結論を得るためには、サンプル数を拡大したさらなる研究が必要である。

審査結果の要旨

主に白人を対象としたメタ解析により、SETD1A は統合失調症の発症に大きな効果を持つリスク遺伝子として同定された。東アジア人においては SETD1A の稀な変異と統合失調症との関連は明らかにされていない。本研究は、SETD1A の稀な変異と日本人統合失調症の発症リスクとの関連を明らかにすることを目的として実施された。統合失調症患者を対象として、SETD1A の翻訳領域をサンガー法によりリシーケンスした。同定された変異の中から、公的データベースに登録されていない新規ミスセンス変異を候補リスク変異として選択した。リシーケンスによって 40 個の変異を同定した。このうち新規のミスセンス変異は p. Ser575Pro と p. Glu857Gln の 2 個であり、ともに有害と機能予測された。これら新規変異 2 個をジェノタイピングしたが、変異の保有者は認めなかった。関連解析では、これらの変異と統合失調症との有意な関連を認めなかった。申請者らが同定した p. Glu857Gln を有する統合失調症患者では歩行と発話の遅れが認められた。これらの知見は、SETD1A の機能を低下させる変異は精神神経発達上のさまざまな表現型を引き起こすことが示唆された。

SETD1A の機能的と予測される新規ミスセンス変異 2 個（p. Ser575Pro と p. Glu857Gln）を東アジア人・統合失調症患者において同定した点に学位論文としての価値を認める。