

論文名 : Rare *PDCD11* variations are not associated with risk of schizophrenia in Japan.
(要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞医学専攻 遺伝子制御大講座 精神医学

氏名 保谷 智史

【背景と目的】

統合失調症の遺伝要因には、頻度が高い多型から頻度が稀な変異まで幅広く関与している。ゲノムワイド関連解析により、頻度が高く影響力の小さな 100 以上の多型と統合失調症との関連が示された。また、全エクソーム解析により、頻度が稀な配列変異が統合失調症の発症に大きな影響を与えることが示されている。

統合失調症多発家系における全エクソーム解析および全ゲノム解析は、頻度が稀で影響力の大きい変異の同定に有用と考えられる。今回我々は、統合失調症の発症に大きな影響力をもつ稀なリスク変異の同定を目的として、以下の研究を行った。

【方法】

本研究は新潟大学医学部および共同研究機関の遺伝子倫理審査委員会により承認された。対象者からは書面にて研究参加の同意を得た。

1. 全エクソーム解析

統合失調症罹患同胞対・両親 3 家系の計 12 人を対象とし、ゲノム DNA から作製されたエクソームライブラリーを HiSeq2000 システムでシークエンスした。検出された変異についてフィルタリングを行い、候補リスク変異を選択した。具体的には、1) リード数 10 以上、2) 各家系内で罹患同胞対が共有、3) 遺伝様式が常染色体顕性または常染色体潜性、4) ミスセンス変異、5) 進化上の保存度の指標である GERP スコアが 5 を超える、6) マイナーアレル頻度が 0.01 未満の稀な変異を選択した。候補リスク変異が存在する遺伝子のうち、複数の家系に共通するものを候補リスク遺伝子とした。

2. ターゲットリシークエンス

統合失調症罹患者 96 人を対象とし、MiSeq システムで候補リスク遺伝子のコード領域をターゲットリシークエンスした。同定された変異のうち、GERP スコアが 5 を超え、マイナーアレル頻度が 0.01 未満の稀な非同義変異を候補リスク変異として選択した。

3. 症例・対照研究

全エクソーム解析とターゲットリシークエンスにより選択された候補リスク変異について、症例・対照研究 (1,357 対 1,394) を行った。タイピングには、TaqMan 法およびフラグメント解析を用いた。

【結果】

全エクソーム解析で検出された変異をフィルタリングし、2家系に共通する候補リスク遺伝子として PDCD11 遺伝子を同定した。すなわち、家系#1 では Val1240Leu 変異が非罹患者の父から、家系#2 では Asp961Asn 変異が非罹患者の母から、罹患同胞対に伝達されていた。ターゲットリシーケンスにより、3つの稀な非同義変異 (Asp961Asn、Phe1835del、Arg1837His) が同定された。同定された計4つの稀な非同義変異について機能予測ソフトを用いた *in silico* 解析を行ったところ、いずれの変異も有害であると予測された。症例・対照研究では、Phe1835del 変異は患者にのみ同定され、Arg1837His 変異は患者、対照いずれにおいても同定されなかった。これらを含め4つの変異と統合失調症との有意な関連は認めなかった。

【考察】

全エクソーム解析により同定された PDCD11 遺伝子は、統合失調症のゲノムワイド関連解析のメタ解析において3番目に有意な関連を示した領域に含まれていることから、統合失調症の有力な候補リスク遺伝子である。PDCD11 タンパク質は NF- κ B を活性化し、Fas リガンドの転写を誘導することでアポトーシスに関与する。死後脳研究では、統合失調症患者における NF- κ B の発現異常が報告されている。これらのことから、PDCD11 遺伝子の稀な変異は、NF- κ B シグナリングに異常を生じさせることで統合失調症の病態に関与するのかもしれない。

全エクソーム解析およびターゲットリシーケンスで同定された4つの稀な非同義変異は、*in silico* 解析により有害と予測された。これらの変異は、症例・対照研究では統合失調症との関連を認めなかった。しかし、Phe1835del および Arg1837His 変異は、それぞれ患者3人および1人にのみ同定された。公的データベースによれば、これらの変異は登録されていないか頻度が極めて稀である。今回の症例・対照研究の結果は、検出力不足による偽陰性であるかもしれない。

【結論】

本研究では、日本人において PDCD11 遺伝子の稀な非同義変異が統合失調症の発症に関与している可能性は支持されなかった。