

統合失調症感受性遺伝子変異の同定 : common/rare variant の融合解析

池田匡志

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野

【研究の背景】

統合失調症 (SCZ) の発症遺伝要因は、一塩基多型を始めとする common な variant の寄与が大きいですが、一塩基変異やコピー数変異 (CNV) など rare な variant も一部関係する。しかし、こうした rare variant は、解析サンプル数が小さいが故に、有意な関連を得ることが難しいため、過小評価されている可能性もある。

【目 的】

Common と rare variant の融合解析を行うことで、特にどのような CNV (例えば大きさや既知の重要とも予測される遺伝子を含むなど) に優先順位を持たせればよいかを提案する。

【方 法】

我々が所有する 2000 名の日本人 SCZGWAS データを用いて、1) PRS 解析: すべてのサンプルに Psychiatric genomics consortium (PGC) が所有するアジア人の SCZ データを参照結果として PRS を算出、2) CNV call: GWAS で用いた intensity データから CNV を in silico で call し、様々な大きさの cut off で “with CNV” vs “without CNV” の PRS の比較の実施をした。

【結 果】

PGC アジア SCZ を参照配列として、日本人 SCZ 患者 genotyping データを用いて SCZ-PRS を算出、CNV を call した。PRS が低いサンプルにおける CNV は、rare variant が寄与する蓋然性が高いため、それらサンプルの複数の CNV が新たな疾患発症の候補遺伝子として挙げられた。

【考 察】

現在までのところ、common と rare variant の融合解析は、rare variant における effect size が大きすぎることから困難を極めている。しかし、本研究による PRS と CNV 解析の結果を用いることで、ベストな cutoff や遺伝子群探索ができれば、新たな細胞生物学的な展開が期待され、将来的にはゲノム創薬、診断法の開発に繋がる可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現在の状況として、臨床的には PRS の有用性が限定的であるなか、rare variant を含めた「genomic risk score」の確立は必須であり、本方法が一つのヒントを与えることが期待される。