

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659536

研究課題名(和文)ゲノム解析による進化医学的証拠に基づく統合失調症の起源と病因に関する研究

研究課題名(英文)Molecular evolutionary analysis on the origin and etiology of schizophrenia

研究代表者

有波 忠雄 (ARINAMI, Tadao)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：10212648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症はどの民族、人種にも発生しているが、ヒト以外の動物には統合失調症は知られていないため、統合失調症はヒトの進化の過程で発生したと推測される。本研究ではゲノム解析データを利用して統合失調症とヒトの進化との関係を解析した。その結果、脳の機能に関わる遺伝子の突然変異が統合失調症のリスクとなっているものの、ほとんどは負の選択で淘汰されていることが示されたが、一部は、ヒトの出アフリカ以降、統合失調症のリスクアレルが増えていった過程が明らかとなり、一部の統合失調症関連遺伝子は出アフリカ以降から近代までにおいて有利な性質と関わっており、その負の部分、適応不全が統合失調症であることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Schizophrenia, one of the most detrimental common psychiatric disorders, occurs in all human ethnic groups but not in any animal species, indicating that it emerged during human evolution. To clarify the relation between schizophrenia and the architecture of human genome, the present study compared allele frequencies of polymorphisms associated with schizophrenia among major ethnic groups, Neandertals and Denisovans. Increased frequencies of the risk alleles of the polymorphisms associated with schizophrenia were found significantly in the Europeans and Asians, compared with Sub-Saharan African, Neandertals and Denisovans. These findings suggest that risk alleles have functioned preferentially during human evolution, particularly after "out of Africa", indicating positive selection of schizophrenia associated genes during modern human evolution.

研究分野：遺伝医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：臨床精神分子遺伝学 進化医学 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症はどの民族、人種にも比較的同じ頻度に発生しているが、猿も含めて動物には統合失調症は知られていない。そのため統合失調症はヒトの進化過程での脳の巨大化とともに現れたと推測される。その一方で、統合失調症の症状は言語や人間関係、社会が大きく関わっており、文明の発達とともに、その影の部分、文明に対する適応不全として出現した可能性もある。統合失調症の起源に関してはこれまでも多くの推測がなされてきたが、文字が残っている以前の時代の記録の乏しさからその起源に関しては証拠のない憶測にとどまってきた。

近年のヒトゲノム学の発達により、ゲノム情報を進化の記録として利用することが可能になりつつある。ヒトではとくに氷河期から文明が出現して、多くの地域に拡散していく過程が現在のヒトの遺伝子変異の分布に大きく影響していることが分かってきており、進化医学と呼ばれている。人は自らが創りだした文明で環境を大きく変え、それに適応できない人ができたが、なかにはゲノム突然変異により変化した環境により適した変異を持つ人も出現し、その変異が次第に多くなり、さらに環境変化を推し進めた。その結果、逆に環境に適さないゲノム構成が現在のヒトの疾患脆弱性の遺伝要因を構成していると考えられる疾患/変異例が多い。

統合失調症は、罹病に大きく関与する新生突然変異を持つ一部の孤発例を除いて、環境要因と遺伝要因が病因として関わっている。そこで現在実用化されている次世代シーケンサーで産出されるゲノム情報と遺伝子頻度の高い変異のデータベース情報を利用することにより、統合失調症と現生人類、文明との関係について新たな証拠で判断することが可能ではないかと着想した。これは統合失調症の起源に関する新たな知見を提供することができるのみならず、そのデータを利用することにより、遺伝子型のよりどの環境要因が統合失調症のリスクとなっているかに関して新たな知見を加えることができる。

2. 研究の目的

統合失調症はどの民族、人種にも比較的同じ頻度に発生しているが、動物には統合失調症は知られていない。それでは統合失調症は人の進化のどの過程で起こったのであろうか。本研究は、統合失調症の起源をとくに文明との関係を中心にゲノム解析データを利用して進化医学的観点から答えを出すことを目指す。このような方法論は他の疾患で実績があり、最新のゲノム情報によってヒトのゲノム構成変化を推測することで統合失調

症においても解析が可能になりつつある。それに加え、統合失調症における個々の変異の役割を進化医学の観点からグルーピング化することも可能となるため、統合失調症の関連遺伝子を環境適応との関係で評価しなおすことによりゲノム情報を臨床にも有効に活かす新たな方法論を提唱することも目指す。

3. 研究の方法

以下の2つの方法により、統合失調症に関連している多型や変異に関してヒトの進化上の意義を推測した。

(1) 統合失調症患者14人、統合失調症には罹患していないボランティア46人のエクソーム解析を行い、統合失調症に関連している変異群の特徴を明らかにして、進化上の意味を推測した。

(2) これまでのゲノムワイド関連解析の結果、ゲノムワイドレベルで有意な関連多型について、主要な民族での遺伝子頻度およびネアンデルタール人、デニソワ人のデータから、進化上の野生型を推測した上、出アフリカ以降の民族において頻度の高い変異が統合失調症に対してリスクアレルとなっているか防衛アレルになっているかを分類して、出アフリカ以降の統合失調症のゲノム構成に関する考察を加えた。

なお、本研究は、統合失調症患者の遺伝解析研究として筑波大学および共同研究の機関のヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理委員会において承認を得て実施した。研究開始前に各倫理委員会で承認が得られたフォームを使用して研究の趣旨について説明し、インフォームドコンセントの得られた患者およびコントロールのサンプルを使用した。個人情報については連結不可能匿名化サンプルとして扱った。

4. 研究成果

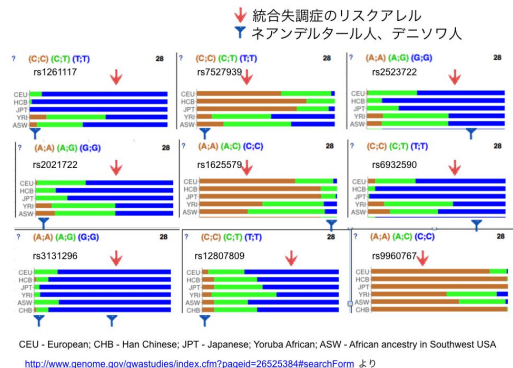
(1) 5500 SOLiD™ を用いて、SureSelect Library Prep Kit AB5500 (Agilent)により濃縮したゲノムサンプルを解析した結果、全多型/変異の数は症例・対象間で差はなかった。また、多型/変異を非同義置換に限っても差はなかった。さらに、非同義置換のうち、PolyPhen2により遺伝子機能に大きな変化を与える可能性の高い多型/変異に限っても差はなかった。逆に統合失調症に関連する因子を探った所、統合失調症に関連する可能性の高い遺伝子トップ300に限ると、遺伝子機能に大きな影響を与えるより頻度の低い稀な変異は有意に統合失調症に多かった。しかもそれらの変異はこれまでデータベースに

は登録されていない変異がほとんどだった。これらの結果からは、脳の機能に影響を与える突然変異が統合失調症のリスクになり、しかも、それらは早期に淘汰されるため頻度の低いままの状態であることが推測された。すなわち、統合失調症の関連変異の負の選択を示していた。

当初の計画ではこの段階で 1000 ゲノムなどのデータに基づいて民族差を割り出し、進化医学的な考察を加える予定であったが、データベースに載っていない変異が多くを占めたため、これを断念し、下記の(2)の方法を用いることにした。

(2) これまで、ゲノムワイド関連解析(GWAS)により、ゲノムワイドレベルで有意な統合失調症関連多型は9つ知られている。その9多型について、デニソワ人、ネアンデルタール人、ヨルバ人、米国在住のアフリカ人、ヨーロッパ人、日本人、中国人の各アレルの遺伝子頻度を比較した。その結果、すべての多型で統合失調症リスクアレルが非アフリカ人でメジャーアレルであった。ところが7多型ではアフリカ人ではマイナーアレルだった。また、ネアンデルタール人、デニソワ人では非リスクアレルのホモ接合であったのが5、ネアンデルタール人ではヘテロ接合の多型が1、ネアンデルタール人、デニソワ人でリスクアレルホモ接合だったのは2だった。これらの結果は、全てではないもののかなりの統合失調症リスクアレルがヒトの進化上で出現し、統合失調症を発症すると負の選択を受けるにもかかわらず、何らかの理由でアレル頻度が増えていること、とくにアフリカをでた後に正の選択が働いて増えたことを示唆している。すなわち、統合失調症のリスクアレルは人の文明に関する環境において有利な側面を持っていることを示唆している。その負の側面が統合失調症である可能性がある。

GWASで統合失調症との関連 SNPs $p < 10^{-8}$



研究計画書の段階で下記の4つの場合を想定し、統合失調症の進化医学的な意義を明らかにする計画であった。本研究の結果は、

このうちの型4が当てはまる場合が多いと結論される。

表 ゲノム解析から統合失調症の起源と統合失調症関連変異の文明との関係を推定する戦略

型	統合失調症に多いのは	統合失調症に多い変異の民族別頻度	解釈	そのゲノム学的傍証
1	進化上の野生型	アフリカ系 > ヨーロッパ系、アジア系	元来存在していたヒトの統合失調症にかかりやすさが、文明化のために顕著になり、そのために防衛的な変異が起こり、文明社会に適応する人が増えた。	変異型の起源は比較的新しい。
2		アフリカ系 < ヨーロッパ系、アジア系	元々ヒトは統合失調症に罹患する要素を持っていたが、途中防衛的な変異が起きた。しかし、文明社会では、もともとの遺伝子型が統合失調症以外にも有利に働いた(他の疾患も含めて)。	変異型の起源は比較的古い。
3	進化上の変異型	アフリカ系 > ヨーロッパ系、アジア系	統合失調症の変異は非文明時代のヒトの生活には有利だったが、文明化とともに不利になった(文明化とともに統合失調症に罹患しやすくなった。)	変異型の起源は比較的古い。
4		アフリカ系 < ヨーロッパ系、アジア系	統合失調症にリスクとなる変異は統合失調症のリスクと同時に文明社会で生活する上で有利である。	変異型の起源は比較的新しい。

本研究の結果は、2つの要素が統合失調症のゲノム要因になっていることを示している。ひとつは、絶えず起こっている突然変異によるものである。統合失調症に関係する脳機能は多方面に渡り、そのため、多くの遺伝子が脳機能に関わっている。そのため、そのどれかにおいて機能に大きな変化をきたすと統合失調症に罹患するリスクが比較的に増す結果となった。ヒトの脳が巨大化し、高機能化したことの副作用である。その一方で、遺伝子によってはその機能がヒトの高度の脳機能に関係し、もしかすると文明化した環境に有利に働くことに関わっていると考えることもできる。ただ、それが上記のリスクになる変異と重なった時に統合失調症として発症しやすくなる、と考えられる。上記の推論はあくまで推論であり、今後さらにいるな疾患において、ゲノム情報を積み重ねることによって、結論が得られるであろう。

結論として、本研究では、統合失調症に関わる稀な変異は脳の機能維持に必要な遺伝子機能の破綻によっているが、一方、統合失調症に関わる多型の一部には、統合失調症に罹患しなければ、出アフリカ以降から近代までには有利であった形質と関わっていることが推測された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計2件)

Horiuchi Y, Ishikawa M, Kaito N, Iijima Y, Tanabe Y, Ishiguro H, Arinami T. Experimental evidence for the involvement of PDLIM5 in mood disorders in hetero knockout mice. PLoS One 8(4):e59320, 2013, 査読有
Tanaka S, Syu A, Ishiguro H, Inada T, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M,

Noguchi E, Ozaki N, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T.
DPP6 as a candidate gene for
neuroleptic-induced tardive dyskinesia.
Pharmacogenomics J. 13(1):27-34,
2013, 査読有

〔学会発表〕(計1件)

朝倉明果、鈴木千裕、飯嶋良味、野口恵美子、有波忠雄、日本人統合失調症罹患同胞対家系における連鎖領域の変異探索、日本人類遺伝学会第58回大会、2013年11月21日、仙台

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有波 忠雄 (ARINAMI, Tadao)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：10212648