

[記念シンポジウム]

統合失調症研究の焦点

分子病態研究の焦点:ゲノム医学からのアプローチ

尾崎紀夫

名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学分野

遺伝と環境の双方が発症に関与している多因子疾患の中で、統合失調症は遺伝率が比較的高く、遺伝的要因を同定できる可能性が高いと考えられている。また、ヒトゲノムシーケンス解読、SNP データベースや HapMap の整備など、ゲノム医学の進展は目覚ましいものがある。その結果、統合失調症の分子病態を検討するにあたりゲノム医学を活用した研究が数多くなされている。方法論としては、全ゲノムをスキャンした結果得られる染色体上の位置情報に加え、統合失調症の神経発達仮説に基づいた生物学的特性を踏まえて候補遺伝子を選択し、候補遺伝子領域の多型を用いて遺伝統計学的検討を行っている場合が多い。その結果、有望な疾患関連候補遺伝子が報告されつつあるが、統合失調症の病態に関与する遺伝的要因が特定されるには至っていないのが現状である。

本講演においては、このような現状の問題点を再検討し、今後の方向性について報告することにする。

1. 表現型同定について:ゲノム上の多型との関係を検討している表現型は、一般に統合失調症という診断である。しかし、現行の症候学的診断体系を用いた場合、ゲノム上多型と診断との関係を遺伝統計学的に検討することは可能であるが、細胞あるいは動物モデルを用いて生物学的な検証を行うことは困難である。したがって、生物学的検証を可能とする表現型、神経画像や認知機能などのエンドフェノタイプを活用することが必要である。さらに、発症に関与する遺伝子以外に、経過や治療効果など他の表現型に関与する遺伝子が想定されている点も考慮し、診断以外の表現型、例えば治療効果を加味して解析することが必要であろう。
2. 遺伝子発現への着目:ゲノムから表現型出現に至る過程に、遺伝子発現が重要な位置を占めている点を鑑み、多くの医学研究で標的臓器におけるトランスクリプトーム解析がなされている。また、2005年、ゲノム上の非遺伝子領域が遺伝子発現の調節に関与していることが明らかにされ、遺伝子発現と非遺伝子領域のゲノムとの関連性を検討することも重要と考えられる。統合失調症においては、主として死後脳を用いて遺伝子発現解析が行われてきたが、臨死期および死後変化、長期投与薬剤、加齢など、疾患特異的ではない影響を含んでおり、false positiveを生じる可能性も高い。この点を踏まえ、死後脳ではなく、末梢リンパ球を用いた検討を行うことも一方向性であろう。

3. 遺伝子-遺伝子相互作用の検討:統合失調症は多因子疾患であるにも拘わらず、個々の候補遺伝子の検討に止まっており、今後、遺伝子-遺伝子相互作用を検証することが必要である。そのためには、統計解析手法の発展と同時に、十分な検出力を発揮するためのサンプル数が必要である。

-鈴木竜世, 岩田仲生, 尾崎紀夫: 精神障害の遺伝医学研究における表現型同定の意義:エンドフェノタイプを中心に. 分子精神医学 5 (2):109-112, 2005

-尾崎紀夫, 岩田仲生: 統合失調症の神経発達障害・神経変性仮説とゲノム研究の統合. 日本神経精神薬理学雑誌 24:211-216, 2004

-尾崎紀夫:統合失調症に関する遺伝カウンセリングとゲノム研究の重要性 誤解・偏見と難治性の克服を目指して. 児童青年精神医学とその近接領域 46