

特集 1 稀な遺伝子変異やフェノタイプから精神疾患を考える

3. 統合失調症の稀なリスク遺伝子変異の探索

森川 亮*, 渡部雄一郎*, 染矢 俊幸*

抄録：統合失調症の発症に大きな効果を持つレアバリエントが同定されつつあるが、非ヨーロッパ人では報告が乏しい。筆者らは、日本人統合失調症患者においてのみ認められた SETD1A 遺伝子の新規ミスセンス変異を同定し、多発罹患系において UNC13B 遺伝子のミスセンス変異が疾患とよく共分離することを明らかにした。今後は構造変異や体細胞変異を含め統合失調症のレアバリエントを網羅的に解析することが重要である。

日本生物学的精神医学会誌 34 (4) : 145-150, 2023

Key words : de novo mutation, genetic architecture, missing heritability, multiplex family, SETD1A, somatic mutation, structural variant

1. 統合失調症の遺伝構造

統合失調症の遺伝率は双生児法により約 80% と推定されており⁷⁾、アレル頻度が高く効果量の小さなコモンバリエント (common variant) からアレル頻度がきわめて低く効果量の大きなレアバリエント (rare variant) まで多くの変異が統合失調症の発症リスクに寄与している¹⁶⁾。

ヒトゲノム全体をカバーする一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) と疾患や量的形質との関連を解析する手法であるゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) により統合失調症の関連座位が数多く同定されている。現時点で最大規模の GWAS は患者 76,755 人と対照者 243,649 人を対象とした Psychiatric Genomics Consortium (PGC) によるもので、統合失調症と関連する 287 個の座位が特定された³²⁾。日本人 (患者 6,011 人と対照者 61,887 人) では統合失調症と関連する 3 個の座位が同定されている⁹⁾。

GWAS により算出された SNP に基づく遺伝率は 24%³²⁾ と、双生児法による約 80%⁷⁾ とは大きな差がある。このように、コモンバリエントのみでは統合失調症の遺伝率の一部しか説明できないことが明らかになっており、これは「失われた遺伝率

(missing heritability)」とよばれている¹⁹⁾。その原因について結論は出ていないが、GWAS では同定できないレアバリエントが関与していると考えられている^{1, 16)}。

2. 統合失調症とレアバリエント

コピー数多型 (copy number variation : CNV) は、1,000 塩基以上の比較的大きな領域が、欠失や重複するなどしたコピー数の変化を指す。最近の総説によれば、患者 21,094 人、対照者 26,628 人、患者・両親 662 トリオにおいて、13 個の CNV が統合失調症と関連していた²⁶⁾ (表 1)。日本人 (患者 3,014 人と対照者 2,671 人) では、50 万塩基以上の欠失と重複が統合失調症と関連していた¹⁴⁾。

いわゆる次世代シーケンサーの登場によって全エクソームシーケンス (whole exome sequencing : WES) や全ゲノムシーケンス (whole genome sequencing : WGS) が行われるようになり、タンパク質をコードするレアバリエントを中心とする解析が進展した。患者 24,248 人と対照者 97,322 人、患者・両親 3,402 トリオを対象とした Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis (SCHEMA) consortium によるメタ解析では、統合失調症と関

Searching for rare risk variants for schizophrenia

* 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 (〒 951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通一番町 757) Ryo Morikawa, Yuichiro Watanabe, Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757 Asahimachidori-ichibancho, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan

【渡部雄一郎 E-mail : yuichiro@med.niigata-u.ac.jp】

表 1 統合失調症と関連するコピー数多型

コピー数多型		頻度 (%)		オッズ比 (95%信頼区間)
領域	種類	症例	対照	
1q21.1	欠失	0.172	0.026	6.8 (2.9 ~ 18.51)
1q21.1	重複	0.108	0.049	2.3 (1.08 ~ 5.09)
NRXN1	欠失	0.152	0.034	4.5 (2.03 ~ 10.94)
3q29	欠失	0.069	0.004	18 (2.66 ~ 763.34)
WBS	重複	0.039	0.008	5.2 (1 ~ 51.55)
15q11.2	欠失	0.642	0.368	1.8 (1.35 ~ 2.38)
PWS/AS	重複	0.083	0.000	—
15q13.3	欠失	0.098	0.019	4.6 (1.64 ~ 16.22)
16p13.11	重複	0.377	0.222	1.7 (1.2 ~ 2.52)
16p12.1	欠失	0.162	0.045	3.3 (1.61 ~ 7.05)
16p11.2	重複	0.304	0.030	11 (5.08 ~ 26.43)
22q11.2	欠失	0.303	0.0049	67.7 (9.3 ~ 492.8)
22q11.2	重複	0.015	0.079	0.2 (0.038 ~ 0.71)

PWS/AS: プラダー・ウィリ症候群/アンジェルマン症候群 (Prader-Willi syndrome/Angelman syndrome), WBS: ウィリアムズ・ボイレン症候群 (Williams-Beuren syndrome) (文献 26 より改変引用)

表 2 統合失調症と関連するレアバリエントを持つ遺伝子

遺伝子	機能喪失変異 (%)		オッズ比 (95%信頼区間)
	症例	対照	
SETD1A	0.031	0.002	20.1 (5.68 ~ 108)
CUL1	0.016	0.001	36.1 (5.01 ~ 1570)
XPO7	0.025	0.001	52.2 (7.84 ~ 2190)
TRIO	0.037	0.008	5.02 (2.47 ~ 10.4)
CACNA1G	0.021	0.007	3.09 (1.21 ~ 7.63)
SP4	0.027	0.003	9.37 (3.38 ~ 29.7)
GRIA3	0.010	0	INF (4.73 ~ INF)
GRN2A	0.019	0.001	18.1 (3.74 ~ 172)
HERC1	0.058	0.016	3.51 (2.04 ~ 6.03)
RB1CC1	0.019	0.002	10 (2.89 ~ 43.9)

(文献 28 より改変引用)

連するレアバリエントが存在する遺伝子が 10 個同定された²⁸⁾ (表 2)。タンパク質をコードするレアバリエントに基づく遺伝率は約 2%と推定され、その 7%がメタ解析で同定された常染色体上のリスク遺伝子 9 個によって説明できるという³³⁾。したがって、より大規模な研究を実施することで、さらに多くの統合失調症リスク遺伝子を同定できる。

3. 統合失調症と SETD1A 遺伝子

SETD1A 遺伝子は、効果量の大きな統合失調症リスク遺伝子として初めて同定され^{27, 30)}、前述したメタ解析でも統合失調症ともっとも強く関連していた²⁸⁾ (表 2)。しかし、このメタ解析に含まれたサンプルの多くはヨーロッパ人であり、東アジア人では

SETD1A 遺伝子と統合失調症との関連は再現されていない。台湾人の患者・両親 1,695 トリオでは、SETD1A 遺伝子の de novo 変異は同定されなかった⁸⁾。また日本人においては、患者 390 人で SETD1A 遺伝子をリシーケンスしたところ新規のミスセンス変異 (p.Thr145Ser) が同定されたものの、症例・対照サンプル (1,783 対 2,213) では統合失調症との有意な関連を認めなかった¹¹⁾。

筆者らも SETD1A 遺伝子のレアバリエントを解析し、統合失調症との有意な関連を見いだすことはできなかったが、日本人統合失調症患者においてのみ認められた 2 個の新規ミスセンス変異 (p.Ser575Pro および p.Glu857Gln) を同定した²⁰⁾。すなわち、患者 974 人のリシーケンスにより同定されたこれらの変異は、症例・対照サンプル (2,027 対 2,664) で

一定規模の家系サンプルを用いた解析により、体細胞変異がこれらの疾患の発症に寄与していることが示唆されている。統合失調症では、特定の家系サンプルを用いた2つの報告^{2, 3)}がなされているのみであり、そのシーケンス深度も十分とは言えない。したがって、統合失調症の発症リスクとなる体細胞変異を同定するためには、一定規模の家系サンプルを用いた十分な深度のWESやWGSを実施する必要がある。

おわりに

ゲノム解析技術の進展やサンプル数の拡大により統合失調症の遺伝構造が明らかにされつつある。しかし、統合失調症のGWASサンプルの86%がヨーロッパ人であるように³²⁾、ゲノム解析の対象がヨーロッパ人に偏っていることが問題となっており^{1, 16)}、日本における多機関共同研究^{9, 14)}をさらに推進する必要がある。ボトルネック効果によって日本人集団は他の東アジア人集団よりも遺伝的多様性が低く、疾患や形質に関連するタンパク質コード変異のアレル頻度が高いことから¹⁰⁾、統合失調症のリスク遺伝子変異も同定しやすいと考えられる。また日本では精神科医師が分子遺伝研究を行っているため、対象者の詳細な臨床情報を収集できる。これらの利点を活かすことで、稀な遺伝子変異やフェノタイプから精神疾患を考えるヒントが得られるものと期待される。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O, et al (2023) New insights from the last decade of research in psychiatric genetics : discoveries, challenges and clinical implications. *World Psychiatry*, 22 : 4-24.
- 2) Castellani CA, Melka MG, Gui JL, et al (2017) Post-zygotic genomic changes in glutamate and dopamine pathway genes may explain discordance of monozygotic twins for schizophrenia. *Clin Transl Med*, 6 : 43.
- 3) Demily C, Hubert L, Franck N, et al (2018) Somatic mosaicism for SLC1A1 mutation supports threshold effect and familial aggregation in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*, 197 : 583-584.
- 4) Dou Y, Yang X, Li Z, et al (2017) Postzygotic single-nucleotide mosaicisms contribute to the etiology of autism spectrum disorder and autistic traits and the origin of mutations. *Hum Mutat*, 38 : 1002-1013.
- 5) Egawa J, Hoya S, Watanabe Y, et al (2016) Rare UNC13B variations and risk of schizophrenia : whole-exome sequencing in a multiplex family and follow-up resequencing and a case-control study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 171 : 797-805.
- 6) Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH, et al (2014) De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506 : 179-184.
- 7) Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, et al (2018) Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biol Psychiatry*, 83 : 492-498.
- 8) Howrigan DP, Rose SA, Samocha KE, et al (2020) Exome sequencing in schizophrenia-affected parent-offspring trios reveals risk conferred by protein-coding de novo mutations. *Nat Neurosci*, 23 : 185-193.
- 9) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al (2019) Genome-wide association study detected novel susceptibility genes for schizophrenia and shared trans-populations/diseases genetic effect. *Schizophr Bull*, 45 : 824-834.
- 10) Kanai M, Ulirsch JC, Karjalainen J, et al (2021) Insights from complex trait fine-mapping across diverse populations. *medRxiv*. 2021.09.03.21262975.
- 11) Kimura H, Wang C, Ishizuka K, et al (2016) Identification of a rare variant in CHD8 that contributes to schizophrenia and autism spectrum disorder susceptibility. *Schizophr Res*, 178 : 104-106.
- 12) Krupp DR, Barnard RA, Duffourd Y, et al (2017) Exonic mosaic mutations contribute risk for autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*, 101 : 369-390.
- 13) Kummeling J, Stremmelaar DE, Raun N, et al (2021) Characterization of SETD1A haploinsufficiency in humans and Drosophila defines a novel neurodevelopmental syndrome. *Mol Psychiatry*, 26 : 2013-2024.
- 14) Kushima I, Nakatochi M, Aleksic B, et al (2022) Cross-disorder analysis of genic and regulatory copy number variations in bipolar disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 92 : 362-374.
- 15) Lee CC, Ye R, Tubbs JD, et al (2023) Third-generation genome sequencing implicates medium-sized structural variants in chronic schizophrenia. *Front*

- Neurosci, 16 : 1058359.
- 16) Legge SE, Santoro ML, Periyasamy S, et al (2021) Genetic architecture of schizophrenia : a review of major advancements. *Psychol Med*, 51 : 2168–2177.
 - 17) Lim ET, Uddin M, De Rubeis S, et al (2017) Rates, distribution and implications of postzygotic mosaic mutations in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*, 20 : 1217–1224.
 - 18) Logsdon GA, Vollger MR and Eichler EE (2020) Long-read human genome sequencing and its applications. *Nat Rev Genet*, 21 : 597–614.
 - 19) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461 : 747–753.
 - 20) Morikawa R, Watanabe Y, Igeta H, et al (2022) Novel missense SETD1A variants in Japanese patients with schizophrenia : Resequencing and association analysis. *Psychiatry Res*, 310 : 114481.
 - 21) Nishi A, Numata S, Tajima A, et al (2017) De novo non-synonymous TBL1XR1 mutation alters Wnt signaling activity. *Sci Rep*, 7 : 2887.
 - 22) Nishioka M, Bundo M, Iwamoto K, et al (2019) Somatic mutations in the human brain : implications for psychiatric research. *Mol Psychiatry*, 24 : 839–856.
 - 23) Nishioka M, Kazuno AA, Nakamura T, et al (2021) Systematic analysis of exonic germline and postzygotic de novo mutations in bipolar disorder. *Nat Commun*, 12 : 3750.
 - 24) Power RA, Kyaga S, Uher R, et al (2013) Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*, 70 : 22–30.
 - 25) Rees E, Han J, Morgan J, et al (2020) De novo mutations identified by exome sequencing implicate rare missense variants in SLC6A1 in schizophrenia. *Nat Neurosci*, 23 : 179–184.
 - 26) Rees E and Kirov G (2021) Copy number variation and neuropsychiatric illness. *Curr Opin Genet Dev*, 68 : 57–63.
 - 27) Singh T, Kurki MI, Curtis D, et al (2016) Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci*, 19 : 571–577.
 - 28) Singh T, Poterba T, Curtis D, et al (2022) Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604 : 509–516.
 - 29) Steinberg S, Gudmundsdottir S, Sveinbjornsson G, et al (2017) Truncating mutations in RBM12 are associated with psychosis. *Nat Genet*, 49 : 1251–1254.
 - 30) Takata A, Ionita-Laza I, Gogos JA, et al (2016) De novo synonymous mutations in regulatory elements contribute to the genetic etiology of autism and schizophrenia. *Neuron*, 89 : 940–947.
 - 31) Toyama M, Takasaki Y, Branko A, et al (2022) Exome sequencing of Japanese schizophrenia multiplex families supports the involvement of calcium ion channels. *PLoS One*, 17 : e0268321.
 - 32) Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al (2022) Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604 : 502–508.
 - 33) Weiner DJ, Nadig A, Jagadeesh KA, et al (2023) Polygenic architecture of rare coding variation across 394,783 exomes. *Nature*, 614 : 492–499.
 - 34) Yu X, Yang L, Li J, et al (2019) De novo and inherited SETD1A variants in early-onset epilepsy. *Neurosci Bull*, 35 : 1045–1057.

■ ABSTRACT

Searching for rare risk variants for schizophrenia

Ryo Morikawa, Yuichiro Watanabe, Toshiyuki Someya

Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Rare risk variants for schizophrenia with a large effect size have been progressively identified mainly in European populations. We showed that novel *SETD1A* missense variants were exclusively identified in Japanese patients with schizophrenia and that a rare *UNC13B* missense variant segregated with schizophrenia in a multiplex family with 10 affected individuals. Further studies should be performed to discover rare risk variants for schizophrenia, including structural variants and somatic *de novo* mutations, in diverse populations.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (4) : 145-150, 2023)
