



Title	The chitinase 3-like 1 gene and schizophrenia : Evidence from a multi-center case-control study and meta-analysis
Author(s)	大井, 一高
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58218">https://hdl.handle.net/11094/58218</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#"></a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	おお 井 一 高
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 24398 号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	The chitinase 3-like 1 gene and schizophrenia: Evidence from a multi-center case-control study and meta-analysis (Chitinase 3-like 1遺伝子と統合失調症：多施設共同ケース・コントロール研究及びメタ解析からのエビデンス)
論文審査委員	(主査) 教授 武田 雅俊 (副査) 教授 柴木 宏実 教授 吉峰 俊樹

## 論文内容の要旨

### 【 目 的 】

統合失調症は罹患率1%のcommon diseaseであり、80%と高い遺伝率を有する多因子疾患である。これまでの遺伝学的研究より、多くの一般的な遺伝子多型が小さな効果を持ち統合失調症の病因に関わっていることが示唆されている。統合失調症の脆弱性遺伝子は、統合失調症という疾患そのものの原因ではなく、中間表現型といわれる統合失調症で障害が認められる認知機能、脳画像、神経生理機能と強く関連し、その中間表現型の異常が集積することで発症リスクが高まると考えられている。中間表現型と遺伝子間の関連の強さは診断と遺伝子間の関連より強いことが期待され、関連研究において中間表現型と遺伝子間の関連は診断と遺伝子間の関連より少ないサンプルサイズで関連を検出できる利点がある。よって、本研究では、統合失調症と遺伝子の関連を検討するだけでなく、中間表現型と遺伝子の関連を検討することにより、脆弱性遺伝子が統合失調症の病態とどのように関わっているのかの解明を試みた。

*Chitinase-3-like 1 (CHI3L1)* 遺伝子は、様々な環境的あるいは心理社会的なストレスに対して細胞生存因子として働くことが知られており、また、統合失調症死後脳の前頭前野や海馬において発現の上昇が認められることが知られている。これまでに、*CHI3L1*遺伝子多型と統合失調症との関連が、中国人とアイルランド人の二つの民族において報告されている。本研究では、はじめに*CHI3L1*遺伝子と統合失調症の関連を大規模な日本人サンプルにおいて追試すること及びこれまでの*CHI3L1*遺伝子関連研究のメタ解析することを目的とした。

統合失調症ではパーソナリティ傾向に偏りがあり、そのパーソナリティ傾向は患者の症状や社会機能に影響を与える重要な因子であると考えられている。統合失調症では、自己超越及び損害回避性の高値や報酬依存、固執、自己志向及び協調性が低値であることが指摘されている。そこで、統合失調症の中間表現型の検査のうち、自記式質問紙であるTemperament and Character Inventory (TCI) により評価するパーソナリティ傾向に着目し、*CHI3L1*遺伝子多型とパーソナリティ傾向との関連を検討することを目的とした。

### 【 方法ならびに成績 】

対象はDSM-IVで診断された統合失調症患者1463名、健常対象者1795名である。本研究では、統合失調症と*CHI3L1*遺伝子において、最初の研究で検討された5つのSingle Nucleotide Polymorphisms (SNPs:一塩基多型)に加えて、追試研究において関連があると報告されている1つのSNPの合計6 SNPsについてTaqMan-PCR法を用いて遺伝子多型を決定し、これらの6 SNPsと統合失調症の関連を検討した。患者群と対象群の間で、最初の研究で統合失調症と関連が示

されたSNPと同じSNP4(rs4950928)について遺伝子型、遺伝子頻度ともに有意な関連を認めた(allele:  $p=0.009$ , genotype:  $p=0.019$ )。このSNP4のGアレルをもつ者の頻度が健常者と比較して患者で有意に高かった。その他のSNPに関しては、有意な関連を認めなかった。このSNP4のGアレルを含むいくつかのハプロタイプでも統合失調症との関連を認めた( $p<0.001$ )。

メタ解析は本研究対象者を含めたcase-control研究4編とfamily-based研究2編の(患者3005名、健常対象者3825名、601家系のトリオ)において、これまでの研究結果を統計的に統合した。メタ解析では、SNP3(rs10399805)とSNP4において研究間の異種性を認めた(SNP3:  $p=0.026$ , SNP4:  $p<0.001$ )。そのため*CHI3L1*遺伝子関連研究の主な構成民族である日本人(患者2033名、健常対象者2365名)と中国人(患者412名、健常対象者464名、601家系のトリオ)に分けて解析を行ったところ、研究間の異種性はなくなり、日本人と中国人で隣接する異なるSNPsにおいて統合失調症との関連を認めた(日本人: SNP4:  $p=0.003$ , 中国人: SNP3:  $p=0.003$ )。日本人においてはSNP4のGアレルをもつ者の頻度が健常者と比較して患者で有意に高かった。

次に、統合失調症患者99名及び健常対象者179名においてTCI検査を施行した。TCIの各パーソナリティ傾向における診断効果、遺伝子多型効果、診断-遺伝子多型相互作用を調べるために年齢、性別、教育年数を共変量とした共分散分析を行った。統合失調症で頻度の高いGアレルを持つ者は、自己超越性が高値であった(診断効果:  $p<0.001$ 、遺伝子効果:  $p=0.005$ 、相互作用:  $p=0.35$ )。

### 【 総 括 】

本研究より*CHI3L1*遺伝子多型と統合失調症の関連には民族の異種性があり、*CHI3L1*遺伝子はアジア人(日本人及び中国人)において統合失調症の脆弱性遺伝子であることを示した。また、*CHI3L1*遺伝子が統合失調症で偏りの認められるパーソナリティ傾向である自己超越性と関連していることが示唆された。パーソナリティと遺伝子間の関連は診断と遺伝子間の関連を検出するために用いたサンプルサイズ(患者2033名、健常対象者2365名)の1/10以下のサンプルサイズ(患者99名、健常者179名)にて検出できた。今後、中間表現型を用いて統合失調症の病態に関わる遺伝子の検討を行っていく。

## 論文審査の結果の要旨

統合失調症(SZ)の脆弱性遺伝子は、SZという疾患そのものの原因ではなく、中間表現型(IP)といわれるSZで障害が認められる認知機能、脳画像、神経生理機能と強く関連し、そのIPの異常が集積することで発症リスクが高まると考えられている。本研究では、SZと遺伝子の関連を検討するだけでなく、IPと遺伝子の関連も検討した。

*Chitinase-3 like 1 (CHI3L1)* 遺伝子は、様々な環境的あるいは心理社会的なストレスに対して細胞生存因子として働き、SZ死後脳の前頭前野や海馬において発現上昇が認められる。*CHI3L1*遺伝子とSZの関連を日本人のSZ患者、健常者において追試しSNP4と有意な関連を認めた。このSNP4のCアレルをもつ者の頻度が患者で有意に低かった。次に、本研究対象者を含めこれまでの研究結果を統合した*CHI3L1*遺伝子関連研究のメタ解析を行った。SNP3とSNP4において研究間の異種性を認めたため、*CHI3L1*遺伝子関連研究の主な構成民族である日本人と中国人に分けて解析を行った。その結果、研究間の異種性はなくなり、日本人と中国人で隣接する異なるSNPsにおいてSZとの関連を認めた。SNP4のCアレルをもつ日本人の頻度が患者で有意に低かった。SZのIPの検査のうち、Temperament and Character Inventoryにより評価するパーソナリティ傾向に着目し、*CHI3L1*遺伝子多型とパーソナリティ傾向との関連を検討した。SZで頻度の低いCアレルを持つ者は、統合失調症で高値が認められる自己超越性が低値を示した。

本研究より*CHI3L1*遺伝子多型とSZの関連には民族の異種性があり、*CHI3L1*遺伝子はアジア人においてSZの脆弱性遺伝子であることを示した。また、*CHI3L1*遺伝子がSZで偏りの認められるパーソナリティ傾向である自己超越性と関連していることが示唆された。IPを用いることでSZのリスク遺伝子を検出できることを示した。

以上、申請者 大井一高氏は学位の授与に値するものと認める。