

ー千里ライフサイエンス新適塾ー

「難病への挑戦」第23回会合

「精神疾患の発症に強く関与する

稀なゲノム変異の同定から病態解明へ」

講師 尾崎 紀夫（おざき のりお）

名古屋大学 大学院医学系研究科

精神医学・親と子どもの心療学分野

教授

日時 2015年9月10日（木） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会 8階 801・802号室 （18:00～19:00）

懇親会 7階 701号室 （19:00～20:00）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

精神疾患の発症に強く関与する

稀なゲノム変異の同定から病態解明へ

名古屋大学 大学院医学系研究科
精神医学・親と子どもの心療学分野
教授 尾崎 紀夫

精神疾患の頻度は高く、国内の統合失調症患者は 80 万人、うつ病と双極性障害を合わせて 100 万人の患者が治療を受け、未治療の患者数はその数倍と推定される。これら精神疾患の経過は長期にわたり、その社会的損失は極めて大きい。例えば、我が国における 1 年間の経済損失は、うつ病が 2 兆円、統合失調症が 2 兆 7 千億円にのぼると算出されている。その背景には、精神疾患の病態は未だ不明で、その結果、病態に基づいた診断法、治療法の開発を進めることが出来ないという状況がある。

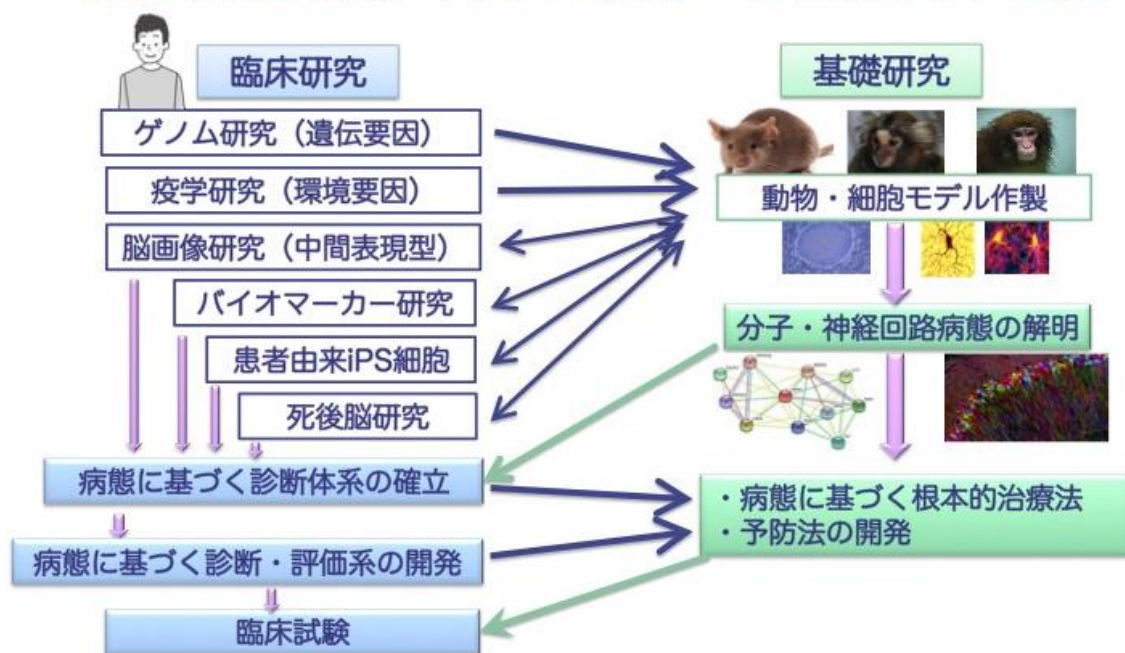
一方、精神疾患の発症に遺伝的な要素が関与することが、双生児研究等により明確化されており、ゲノム解析による病態解明研究が行われてきた。統合失調症、自閉スペクトラム症、双極性障害といった代表的な精神疾患は、いずれも heritability が 80%と高く、急速に進歩するゲノム解析技術と相まって、例えば Common disease-common variant に則った全ゲノム関連解析 (GWAS) により、発症に関わる遺伝的要因は明確化出来ると推測されていた。ところが、これら精神疾患を対象とした GWAS によるリスクアレルの同定は功を奏さず、” Missing heritability ” の代表例として精神疾患が挙げられるに至った。2014 年、数万人規模の大規模な GWAS が統合失調症で実施され、漸く有意水準に達する座位が同定されたが、そのオッズ比は 1.1 以下と低く、またリスク変異そのものの同定には至っておらず、結果として GWAS の成果を分子病態解明に繋ぐことは出来ないのが現状である。

一方、Common disease-rare variant 仮説によるアプローチも取られ、特に稀なゲノムコピー数変異 (CNV) が統合失調症、自閉スペクトラム症のリスク因子であることが明確化された。例えば、22q11.2 欠失は統合失調症発症において、30-50 と極めて高いオッズ比のリスク因子であると同時に、自閉スペクトラム症発症にも強く関わる、すなわち精神疾患横断的なリスク変異であることが判明している。この 22q11.2 欠失領域には数十の遺伝子が含まれているが、その中には神経発達に関与する遺伝子も複数含まれており、統合失調症、自閉スペクトラム症ともに神経発達がその病態に関与するとの証左もある点から着目されている。またエクソーム解析等の結果から、統合失調症、自閉スペクトラム症の発症に強く関わる稀なゲノム変異

が、神経発達に関わる複数の遺伝子で同定されつつある。

今回の講演では、演者が実施して来た、精神疾患横断的に、発症に強く関与する稀なゲノム変異の探索、及びゲノム変異同定の上で神経発達の観点から分子病態解明を企図した成果についてまとめ、精神疾患克服に向けた今後の方向性（下図参照）について言及する予定である。

精神疾患克服に向けた臨床・基礎研究の連携



【講師学歴/職歴】

- 1982 年 名古屋大学医学部卒業
- 1982 年 社会保険中京病院研修医
- 1984 年 名古屋大学病院精神科医員
- 1987 年 中部労災病院精神科医師
- 1990 年 名古屋大学医学部にて医学博士号取得
- 1990 年 ロータリー財団奨学金を得て米国国立精神保健研究所(NIMH) visiting fellow
- 1995 年 藤田保健衛生大学医学部 精神医学教室 講師
- 1998 年 藤田保健衛生大学医学部 精神医学教室 教授
- 2003 年 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野・親と子どもの心療学分野 教授（～現在に至る）

【主要論文】

1. Kimura H, (他 27 名 29 番目)Ozaki N: Identification of rare, single-nucleotide mutations in NDE1 and their contributions to schizophrenia susceptibility. **Schizophr Bull** 41 (3):744-53, 2015
2. De Rubeis S, (他 94 名 49 番目)Ozaki N: Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. **Nature** 515 (7526):209-15, 2014
3. Niwa M, (他 9 名 9 番目)Ozaki N: Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. **Science** 339 (6117):335-9, 2013
4. Ikeda M, (他 23 名 24 番目)Ozaki N: Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. **Mol Psychiatry** 18 (6):636-638, 2013
5. Aleksic B, (他 18 名 20 番目)Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel-based morphometry and mutation screening. **Schizophr Bull** 39 (3):720-8, 2013
6. Kushima I, (他 14 名 16 番目)Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. **Schizophr Bull** 38 (3):552-60, 2012
7. Takahashi N, (他 13 名 13 番目)Ozaki N: Loss of function studies in mice and genetic association link receptor protein tyrosine phosphatase α to schizophrenia. **Biol Psychiatry** 70 (7):626-35, 2011
8. Ikeda M, (他 23 名 23 番目)Ozaki N: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. **Biol Psychiatry** 69 (5):472-8, 2011
9. Ikeda M, (他 12 名 13 番目)Ozaki N: Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. **Biol Psychiatry** 67 (3):283-6, 2010