

統合失調症の遺伝子研究 - GWASからの考察 -

疫学

テーマ

芦澤 琢磨, 伊藤 健太, 二宮 光平¹,
齋藤 竹生², 池田 匡志³, 岩田 仲生³

藤田医科大学医学部精神神経科学(助教¹, 講師², 教授³)

統合失調症の病態は依然として不明のままであり、現在に至るまでさまざまな切り口から多くの研究がなされてきた。近年、全ゲノム関連研究(genome-wide association study; GWAS)は疾患感受性遺伝子同定に大きく寄与し、病態研究の新たなヒントを与えている。本稿では統合失調症GWASの成果について触れる。

Key Word

■ コモンバリエント ■ 疾患感受性遺伝子 ■ effect size

はじめに

疫学的研究(双生児・家系研究など)の結果から、「表現型において遺伝と環境の相対的な影響力」を示す遺伝率を推測可能であり、統合失調症ではおおよそ80%と高い値を示すことが示されている。これは双極性障害と並ぶ値であり、うつ病のそれと比較しても相対的に遺伝的寄与が高いことがわかる¹⁾。したがって、遺伝子研究によって統合失調症の疾患感受性遺伝子を同定し、その遺伝的構造を明らかにすることは、統合失調症の病態解明の基盤となり、さらには病態に基づく治療薬の開発につながるという大きな意味をもつ。

本稿では、近年の統合失調症の疾患感受性遺伝子同定に大きく寄与している統合失調症の全ゲノム関連解析(genome-wide association study; GWAS)について概説する。

1 GWASとは

ヒトの全ゲノム上には、おおよそ1,000塩基に1つの割合でマイナーアレル頻度が5%以上の一塩基多型(single nucleotide polymorphisms; SNP)が存在し、その数は約350万程度とされる²⁾。このように頻度の高い「遺伝子配列の違い」はコモンバリエントと称され、多くの「ありふれた疾患」には、効果が小さい数多くのコモンバリエントが独立あるいは、それらの組み合わせで疾患に寄与しているとする説が有力である。これは「common disease, common variant hypothesis; CDCV仮説」といわれるものであるが³⁾、GWASはこのCDCV仮説に立脚し、半網羅的に全ゲノム上にある数十万のSNPの遺伝型を調べることで、疾患と関連がみられるかを解析し検証するものである。GWASの特徴としては、「半網羅的」であるがゆえに、