

2014/1/20

株式会社 DNA チップ研究所

TEL:045-500-5211

E-mail:dnachip-supporttl@dna-chip.co.jp

ITIH3 遺伝子多型は、GLT8D1 の発現レベルを変化させることにより、
精神障害に対する感受性を付与することを発見

この度、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第三部を中心とした研究チームは、精神疾患患者のゲノム、および末梢血遺伝子発現解析を行ない、日本人における精神疾患の感受性に寄与する因子を同定しました。

本研究は、国立精神・神経医療研究センター、信州大学、株式会社 DNA チップ研究所、昭和大学の共同研究です。

近年のゲノムワイド解析では、白色人種（コーカサス人種）において、ITIH3 遺伝子多型（rs2535629）により精神疾患に対する罹患感受性が示されています。

本研究では日本人の、統合失調症患者および大鬱病性障害（MDD）患者と rs2535629 の関係を検証しました。

その結果、患者群と健常群の間でアレル頻度に差が認められることを見出しました。さらに、rs2535629 が末梢血 GLT8D1 の発現量に影響を与えること、さらには末梢血 GLT8D1 の発現量が健常者と比較して大うつ病性障害患者で亢進していることを発見しました。rs2535629 は GLT8D1 の発現量に影響を与えることで精神疾患の疾患感受性に寄与することが示唆されました。

本成果は、精神疾患の感受性評価方法の確立、ひいては疾患の予防法の確立に貢献できる成果だと考えられます。研究成果は、精神医学雑誌 *Journal of Psychiatric Research* に掲載されます。本成果は国際誌「*Journal of Psychiatric Research*」に掲載されました。

題名：

ITIH3 polymorphism may confer susceptibility to psychiatric disorders by altering the expression levels of *GLT8D1*

掲載 URL:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395613003683>

概要

近年のゲノムワイド解析では、白色人種（コーカサス人種）において、*ITIH3* 遺伝子多型（rs2535629）が精神疾患に対する罹患感受性が示されています。

本研究では日本人の、統合失調症患者および大鬱病性障害（MDD）患者と rs2535629 の関係を検証しました。

統合失調症患者 611 名、MDD 患者 868 名、健常者 1193 名について rs2535629 の遺伝子型を決定しました。そのアレル頻度は、統合失調症患者と健常者で有意差があり（95% CI:1.05-1.39, $P = 0.0077$ ）、同様に MDD 患者でも同様の傾向が認められました（95% CI: 0.98-1.26, $P = 0.092$ ）。次に統合失調症患者と MDD 患者を 1 群として扱い、健常者とアレル頻度を比較したところ、有意差が認められました（95% CI: 1.03–1.28, $P = 0.011$ ）。

つぎに MDD 患者 39 名、健常者 40 名の末梢血での遺伝子発現を行いました。その結果、rs2535629 の遺伝子多型は *ITIH4* と *GLT8D1* の発現レベルに強く影響することが示されました。さらには健常者に比べ MDD 患者では *GLT8D1* の発現が有意に亢進することが示されました（ $P = 0.021$ ）。

アジア人種を対象に精神疾患と rs2535629 の関係性を示したのは本研究が初めてです。rs2535629 が *GLT8D1* の発現量に作用することで精神疾患の罹患感受性に影響を与えることが示唆されました。

Abstract

A recent genome-wide analysis indicated that a polymorphism (rs2535629) of ITIH3 showed the strongest association signal with susceptibility to psychiatric disorders in Caucasian populations. The aim of the study was to replicate the association of rs2535629 with schizophrenia and major depressive disorder (MDD) in Japanese subjects. A total of 611 patients with schizophrenia, 868 with MDD, and 1193 healthy controls were successfully genotyped for rs2535629. A significant difference in allele distribution was found between patients with schizophrenia and controls (odds ratio [OR] = 1.21, 95% confidence interval [CI]: 1.05–1.39, $P = 0.0077$). A similar trend was found for patients with MDD (OR = 1.11, 95% CI: 0.98–1.26, $P = 0.092$). The allele distribution in the combined patient group (schizophrenia and MDD) was significantly different from that of the control group (OR = 1.15, 95% CI: 1.03–1.28, $P = 0.011$). Gene expression microarray analysis of whole blood samples in 39 MDD patients and 40 healthy controls showed that rs2535629 has a strong influence on the expression levels of ITIH4 and GLT8D1. The expression levels of GLT8D1 were significantly higher in patients with MDD than in controls ($P = 0.021$).

To our knowledge, the present study showed for the first time the association of rs2535629 with psychiatric disorders in an Asian population. Our findings suggest that rs2535629 influences the susceptibility to psychiatric disorders by affecting the expression level of GLT8D1.