



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2024年10月30日

報道機関 各位

## 双極症と有意に関わる遺伝子 *RNF216* をゲノム解析で同定 ～ゲノム上のコピー数の変化による病態メカニズム解明に期待～

### 【本研究のポイント】

- ・双極症(BD)<sup>注1)</sup>は、躁/軽躁状態とうつ状態の間で気分変動が変動することを特徴とする、人口の約1%が罹患する頻度の高い精神疾患である。
- ・本研究では、日本人を対象に BD 患者群と対照群に対して、シナプス遺伝子のエクソン領域およびエクソン外領域を含む、頻度の稀な病的コピー数バリエーション<sup>注2)</sup> (CNV) データを取得し、シナプス関連遺伝子を網羅的に探索した。
- ・探索の結果、BD と有意に関連する *RNF216* <sup>注3)</sup> 遺伝子を同定した。この遺伝子中の CNV が存在する領域は 7p22.1 微小重複症候群<sup>注4)</sup>において原因と考えられている領域 (minimal critical region) と一部重なっていた。
- ・さらに遺伝子セット解析<sup>注5)</sup>を行い、シナプス後膜の不可欠な構成要素にかかわる遺伝子群が BD とかかわることも発見した。
- ・本成果を含むゲノム解析の結果を活用することで、BD の病態解明やBDの個別化医療の実現に寄与することが期待される。将来的には、早期のリスク評価と予防的介入により、患者の QOL 向上につながる可能性がある。

### 【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科の中柘 昌弘 准教授、名古屋大学医学部附属病院ゲノム医療センターの久島 周 病院講師、名古屋大学大学院医学系研究科の尾崎 紀夫 特任教授らの研究グループは、国内多施設共同研究により、シナプス関連遺伝子に注目した症例対照研究を実施し、*RNF216* 遺伝子の領域にある稀なコピー数バリエーションが双極症とかかわることを新たに発見しました。この領域は、別の精神疾患である 7p22.1 微小重複症候群の原因と考えられる領域とも一部重複していました。さらに遺伝子セット解析を行い、シナプス後膜の不可欠な構成要素にかかわる遺伝子群が BD とかかわることも発見しました。これらの結果から、双極症の発症メカニズムの解明の一助になることが期待されます。

本研究成果は、2024年10月15日付国際科学雑誌『Psychiatry and Clinical Neurosciences』に掲載されました。



## 【研究背景と内容】

### 1. 研究背景

双極症(BD)は、躁/軽躁状態とうつ状態の間の気分変動を特徴とする頻度の高い精神疾患です。BD の発症には遺伝要因が関与していることが知られており、稀なコピー数バリエーション(rare CNV)の関与が注目されていました。これまで我々は、日本人を対象とした rare CNV データ解析を行い、*DLG2*、*PCDH15*、*ASTN* 遺伝子にある CNV が BD と関連することを報告してきました(Kushima et al. Biol Psychiatry, 2022)。前者二つの遺伝子はシナプスに関わる遺伝子でした。このことから、他のシナプス関連遺伝子も、BD 発症に関与することが考えられますが、これまでにシナプス関連遺伝子全体の網羅的な探索事例はありませんでした。また、これまでの我々の研究は遺伝子中のエクソン領域に重なった rare CNV データにのみ注目していましたが、エクソン以外の領域の中には遺伝子の調節機能を持つ領域も知られており、そのような CNV も BD 発症にかかわっている可能性が考えられます。そこで本研究では、日本人の rare CNV データをもとにエクソン領域に限定しないで BD と関連するシナプス遺伝子を探索することにしました。

### 2. 研究成果

本研究では、BD 患者 1839 人および対照者 2760 人の DNA にアジレント社製のアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション法(aCGH)を実施し、CNV データを取得しました。このデータをもとに、シナプス遺伝子オントロジー (SynGO) データベースに基づいて、CNV が重なっていたシナプス関連遺伝子 37 種に絞り込み、BD 患者と健常者間で各シナプス遺伝子と重複する CNV を保有する割合を比較しました。その結果、*RNF216* と

重なる CNV が、BD と有意に関連していることを発見しました。*RNF216* と重なる CNV は、BD 患者 13 人(0.71%)と対照者 4 人(0.14%)で検出され、BD 患者に有意に多く確認されました(図 1)。



図 1. *RNF216* と重なっていた CNV。赤:欠失, 青:重複。BD 患者から検出された CNV(BD\_1~13)。健常者から検出された CNV(アジレント製アレイ:Control\_1~4, ニンブルジェン社製アレイ:Control A & B)。BD 患者とその両親の片方から検出された CNV(BD\_WES1, BD\_WES1\_parent, BD\_WES2, BD\_WES2\_parent)。

また、検証のため、前述の対照者とは異なる対照者 823 例に対してニンブルジェン社製 aCGH により評価したところ、2 人(0.24%)で同一領域の CNV が検出されました。この保有割合は、アジレント社の対照者と同程度でした。さらに BD 患者とその両親を対象に取得されたエクソーム解析<sup>注6)</sup>のデータ(Nishioka et al. Nat Commun 2021)から CNV を検出したところ、143 人の BD 患者の内 2 人(1.4%)で同一領域の CNV が検出されました。これは、最初のアジレント社の BD 患者の保有割合より高いものでした。今回同定した *RNF216* と重なった CNV が存在する領域は、7p22.1 微小重複症候群という精神疾患における遺伝上の原因と考えられる領域(最小臨界領域)と一部重なっていました。7p22.1 微小重複症候群は、BD と異なる臨床症状を持つ疾患ですが、本研究

の成果から両疾患の発症にどのように寄与するかを評価できる可能性があります。

本研究ではさらに、SynGO データベースを用いて BD にかかわるシナプス関連遺伝子セットを探索しました。その結果、シナプス後膜の不可欠な構成要素にかかわる遺伝子セットが BD と有意にかかわることも発見しました。

## 【成果の意義】

本成果を含むゲノム解析の結果を活用することで、病的 CNV を起点とした BD の病態解明から、同疾患の病態に基づく個別化医療の実現に寄与することが期待されます。将来的には、早期のリスク評価と予防的介入により、患者の QOL 向上につながると期待できます。

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム (ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発) 「ノンコーディング領域を考慮した大規模ゲノムワイドコピー数変異による精神疾患発症リスク予測モデルの開発」、AMED 脳とこころの研究推進プログラム (発達障害・統合失調症等の克服に関する研究) 「統合失調症と自閉スペクトラム症の多階層情報の統合による病態解明」の支援のもとで行われたものです。

## 【用語説明】

注 1) 双極症:

うつ状態と躁状態を繰り返す精神疾患 (かつて躁うつ病、双極性障害と呼ばれていた)。人口の 1% 前後が罹患し、頻度が高い。うつ状態のときには気分の落ち込みに加え、意欲・興味の喪失、思考力低下、気力減退等がみられる。躁状態のときには気分の高揚に加え、活動性の上昇、自信の増大、短時間の睡眠でも平気、思考の活発化、注意の散漫等がみられる。発症には、遺伝的影響が強いことが知られ、そのメカニズムの解明には遺伝学的解析が有用と期待される。

注 2) コピー数バリエーション (Genomic Copy Number Variation: CNV):

染色体上の特定のゲノム領域のコピー数が、通常 2 コピーのところ、1 コピー以下 (欠失) あるいは 3 コピー以上 (重複) になる変化を指す。CNV は、その領域に含まれる遺伝子の発現を変化させ、ヒトの様々な疾患の発症に関与する。その代表例が統合失調症や自閉スペクトラム症等の精神疾患である。

注 3) *RNF216*:

E3 ユビキチンリガーゼをコードしている遺伝子。*RNF216* は発生のあらゆる段階でヒトの様々な組織に発現している。*RNF216* は広範に発現している RBR E3 リガーゼであり、*RNF216* の機能喪失バリエーションは、性腺機能低下症、小脳失調症、認知症を特徴とするゴードン・ホームズ症候群 (GHS) やハンチントン様障害などの神経変性疾患と関連している。*Rnf216* タンパク質はシナプス強度の調節因子であることも知られている。

注4)7p22.1 微小重複症候群(7p22.1 microduplication syndrome):

7p22.1 の特定の領域に存在する重複(注2を参照)が原因で発症する症候群。この症候群は、発達や言葉の遅れに加えて、大頭症、多頭症、耳の異常、骨格の異常などの頭蓋顔面異形を主な特徴とする。7p22.1 のどの領域の重複が発症原因であるかは厳密に判明していないが、Ronzoni らによって、これまでの報告から原因と考えられる重複の最小限の領域(最小臨界領域, minimal critical region)が提案された(Ronzoni et al. Eur J Med Genet 2017)。

注5)遺伝子セット解析:

統計的な検出力を高めるための解析方法の一つで、遺伝子を何らかの共通項でセット化し、そのセット単位で解析を行う手法。通常、特定の生物学的パスウェイに關与する遺伝子群や、共通の機能を持つ遺伝子群を「遺伝子セット」として扱い、個別の遺伝子より、まとまったセット単位で解析を行うことで、特定の生物学的プロセスやパスウェイに關連したシグナルをより強力に検出できる点が特徴である。

注6)エクソーム解析:

ゲノム上の約2万種類にも及ぶ全遺伝子のタンパク質コード領域の配列を解読する測定手法。

### 【論文情報】

雑誌名: Psychiatry and Clinical Neurosciences

論文タイトル: Copy number variations in *RNF216* and postsynaptic membrane-associated genes are associated with bipolar disorder: a case-control study in the Japanese population

著者: Masahiro Nakatochi\*, Itaru Kushima\*, Branko Aleksic, Hiroki Kimura, Hidekazu Kato, Toshiya Inada, Youta Torii, Nagahide Takahashi, Maeri Yamamoto, Kunihiro Iwamoto, Yoshihiro Nawa, Shuji Iritani, Nakao Iwata, Takeo Saito, Kohei Ninomiya, Tomo Okochi, Ryota Hashimoto, Hidenaga Yamamori, Yuka Yasuda, Michiko Fujimoto, Kenichiro Miura, Kazutaka Ohi, Toshiki Shioiri, Kiyoyuki Kitaichi, Masanari Itokawa, Makoto Arai, Mitsuhiro Miyashita, Kazuya Toriumi, Tsutomu Takahashi, Michio Suzuki, Takahiro A. Kato, Shigenobu Kanba, Hideki Horikawa, Kiyoto Kasai, Tempei Ikegame, Seiichiro Jinde, Tadafumi Kato, Chihiro Kakiuchi, Bun Yamagata, Shintaro Nio, Yasuto Kunii, Hirooki Yabe, Yasunobu Okamura, Shu Tadaka, Fumihiko Ueno, Taku Obara, Yasuyuki Yamamoto, Yuko Arioka, Daisuke Mori, Masashi Ikeda, Norio Ozaki

(\*は責任著者、下線は名古屋大学関係者)

DOI: [10.1111/pcn.13752](https://doi.org/10.1111/pcn.13752)

## 【研究者連絡先】

名古屋大学大学院医学系研究科

准教授 中枋 昌弘(なかとち まさひろ)

TEL:052-719-1923 FAX:052-719-1923

E-mail:[mnakatochi@met.nagoya-u.ac.jp](mailto:mnakatochi@met.nagoya-u.ac.jp)

## 【報道連絡先】

名古屋大学総務部広報課

TEL:052-558-9735 FAX:052-788-6272

E-mail:[nu\\_research@t.mail.nagoya-u.ac.jp](mailto:nu_research@t.mail.nagoya-u.ac.jp)



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。  
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

