

Association of Inter-alpha-trypsin inhibitor genes with the risk of schizophrenia

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 毛, 婉怡 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002910

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2595 号

Association of Inter-alpha-trypsin inhibitor genes with the risk of schizophrenia

インターアルファトリプシンインヒビター遺伝子と統合失調症リスクの関連性研究

毛 婉怡 (もう えんい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

本論文は、common-disease common-variant 仮説に基づき、genome-wide association studies (GWASs) 研究から欧米人統合失調症の危険因子として発見された、inter-alpha-trypsin inhibitor (ITIH) family genes 上に位置する候補 single nucleotide polymorphism(SNP) を日本人統合失調症患者で患者対照解析し報告したものである。統合失調症群 608 例、健常対照群 705 例と症例数は十分であり、ITIH family gene の中から日本人に多型頻度の多い rs2710322, rs1042779, rs2535629, rs2535627 及び rs2239547 多型を選択し、TaqMan 法にて遺伝子解析を行った。5つの SNP は単独では統合失調症の発症危険因子としては関与していなかったが、2-window haplotype analysis では ITIH1 上の rs2710322 と rs1042779 の間に強い連鎖不均衡と、この領域のハプロタイプ頻度に統合失調症の発症危険因子としての有意差が認められた ($p = 0.007$)。これらの SNP はイントロン上にあるため、この 2 SNP 間 (ITIH 1, 3, 500bp) に日本人特有のタンパク質の機能変化を伴う変異が存在する可能性がある。新規変異検索のため、このハプロタイプを有する 24 名において、この領域のリシークエンスを行った。SIFT (sorting intolerant from tolerant) を用いて変異によるタンパク質の機能変化を予測した結果、3つのミスセンス変異はタンパク質の機能変化を与える可能性があると考えられた。興味深いことに ITIH1 遺伝子は、生体内では統合失調症の病態として注目されている炎症系にも関与している。その結果、このハプロタイプと連鎖不均衡にある 4つのミスセンス変異を同定した。本論文は日本人統合失調症で ITIH1 の遺伝学的危険因子としての関与を初めて明らかにし、医学的に意義ある論文である。