

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

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	毛 婉怡
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】 欧米人統合失調症患者では、3p21.1領域との関連性がgenome-wide association studies (GWASs)で報告され、その後Psychiatric Genomics Consortiumで行なわれた解析でも同様の結果が確認されている。この領域にはinter-alpha-trypsin inhibitor (ITIH) genesが含まれており、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関与している。common-disease common-variant 仮説に基づき、ITIH family genesの SNPを日本人の統合失調症患者で解析し、この遺伝子の統合失調症発症危険因子としての関与を調査する

【方法】 患者 (608例) と健常対照群 (704例) のDNAは末梢血白血球より抽出し、SNP解析はqPCR法によるTaqMan® SNP Assaysにて行った。既に報告されているいくつかのリスクSNPのうち、minor allele頻度が5%以上の5つの日本人に共通のSNPs (rs2710322, rs1042779, rs2535629, rs2535627及び rs2239547) を選択し、これらSNPsの患者・対照解析を行った。ITIH1遺伝子が再シーケンスされた患者については、合計24グループがサンガーシーケンスでシーケンスされた。シーケンス結果の比較、バリエーション解析、アノテーションを行った。また、変異によるタンパク質の機能変化を予測した。

【結果】 ITIH4上のrs2239547の遺伝子型頻度は、統合失調症と健常者間でわずかな頻度差が認められたが ($p = 0.046$)、Bonferroniの補正によって修正した結果、有意差なしと判断した。他の4つのSNPについても単独ではアレル頻度および遺伝子型頻度に有意差は認められなかった。しかしながら2-windowハプロタイプ分析では、強い連鎖不均衡を示すITIH1上のrs2710322とrs1042779との間で患者対照間のハプロタイプ頻度において有意差が認められた ($p=0.007$)。ITIH1 遺伝子再シーケンスの結果、合計 8 つの変異遺伝子座を特定し、そのうち4つはミスセンス変異であった。変異によるタンパク質に機能変化の予測結果、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。

【考察】 ITIH1上のrs2710322 と rs1042779 の間に強い連鎖不均衡があり、このハプロタイプ頻度差に統合失調症で有意差が認められた ($p = 0.007$)。この2 SNP間 (3,500bp) に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、日本人統合失調症でITIH family genesの遺伝学的危険因子としての関与を初めて明らかにした。