

主論文の要旨

**Investigation of *OLIG2* as a candidate gene for  
schizophrenia and autism spectrum disorder**

〔 OLIG2 遺伝子を候補とした統合失調症及び  
自閉スペクトラム症のゲノム解析 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

古田 翔

## 【緒言】

統合失調症 (SCZ) は、思考、知覚、感情、言語、自己感覚、および行動の障害を特徴とする症状を伴う精神障害である。発症メカニズムの詳細は未だ不明だが、疫学的双生児研究では、SCZ の遺伝率は約 80% と推定されており、遺伝的要因が重要な寄与をしていることは確実である。自閉スペクトラム症 (ASD) は、社会的相互作用とコミュニケーションの障害、および制限された反復的な行動を特徴とする神経発達症の一つである。ASD の遺伝率も約 80% であり、多数の研究により、SCZ と ASD の両者は、発症の遺伝的要因に関して密接に関連していることが示されている。

オリゴデンドロサイトはミエリン鞘を形成して、中枢神経系の軸索にサポートと絶縁の役割を果たしている。これまでの候補遺伝子関連研究またはゲノムワイドなアプローチの知見から、オリゴデンドロサイト/ミエリン関連 (OMR) の異常が SCZ の病態に関わっていることが示唆されている。OMR 遺伝子の 1 つである OLIG2 は、前駆体および成熟したオリゴデンドロサイトに影響を及ぼし、その発生と髄鞘形成に重要であり、さらに OLIG2 異常が SCZ 患者のいくつかの死後脳研究で報告されており、SCZ の有力な候補遺伝子である。一方 ASD の病態とオリゴデンドロサイトの関係は不明だが、オリゴデンドロサイトの異常に焦点を当てた ASD モデル動物の分析が進行中である。

近年、SCZ および ASD サンプルを使用した大規模な全エクソームシーケンシングおよびコピー数変異 (CNV) 分析により、一塩基多型 (SNV) や CNV などの頻度の稀なゲノム変異が、ASD と SCZ のリスクを高める重要な因子であることが示されている。これら稀なゲノム変異は大きな効果量を持ち、神経発達障害の病態理解に寄与する可能性がある。

以上を踏まえた本研究は、日本人 ASD または SCZ のリスクを高める可能性のある OLIG2 の稀な SNV に焦点を当て解析した。

## 【対象】

本研究では、2 つの独立したサンプルグループを使用した。第一のグループ、370 SCZ (196 人の男性と 174 人の女性、平均年齢±標準偏差 (SD)、49.7±14.8 歳) および 192 ASD (149 人の男性と 43 人の女性、平均年齢±SD、16.3±8.4 歳) を対象に、SNV を探索した。第二のグループ、1447 SCZ (836 人の男性と 611 人の女性、平均年齢±SD、50.8±15.3 歳)、380 ASD (292 人の男性と 88 人の女性、平均年齢±SD、19.2±10.2 歳)、1472 control (男性 667 人と女性 805 人、平均年齢±SD、41.2±16.1 歳) を対象に、関連解析を実施した。すべての患者は DSM-5 に基づき SCZ または ASD と診断された。健常 control は精神障害の既往歴または家族歴のないものを選んだ。すべての参加者 (または未成年の場合はその親/保護者) に口頭と書面の両方で調査の目的と方法を説明し、同意を得た。なお本研究は、名古屋大学生命倫理審査委員会によって承認され、承認事項に則り、実施した。

## 【方法】

SCZ370 名と ASD192 名の患者は OLIG2 のエクソン領域を次世代シーケンサー (Ion Torrent) で解析し、頻度 1%以下かつ各種データベース (1000 Genomes Frequency、the Human Genetic Variation Database (HGVD)、dbSNP Build 153、the Genome Aggregation Database (gnomAD)、the Japanese Multi Omics Reference Panel (jMorp) など) に収載されていない新規な変異を選出した。同定したレアバリエントをサンガー法で再確認し、SIFT、PolyPhen-2 解析で評価した。次には SCZ 1447 名、ASD 380 名、control 1472 名は関連解析 (TaqMan Assay 法) を行った。Genetic Association Study Power Calculator を使用して、統計的検出力と有効なサンプルサイズを計算した。

## 【結果】

OLIG2 エクソン内の 1 つの稀なミスセンス変異 A33T が同定された (表 1)。UniProt によると、A33T は bHLH ドメインにはなかった (図 1)。A33T はすでに gnomAD と jMorp に登録されていたが、他のデータベースでは見つからなかった。アミノ酸置換の構造と機能に対する影響の可能性を予測するために、A33T の *in silico* 分析を実施した。SIFT は tolerated を示し、PolyPhen-2 は benign を示した。A33T の遺伝的関連解析の結果を表 2 に示す。同定したまれな SNV と SCZ または ASD との間に統計的に有意な関連性は見出せなかった。Genetic Power Calculator により検討した結果、サンプルには十分な統計的検出力 ( $\beta > 80\%$ ) があると判断したが、genotype relative risk (GRR)  $> 7$  のみだった。

## 【考察】

562 人の SCZ および ASD 日本人患者に対して OLIG2 のエクソンの SNV スクリーニングを実施し、1 つの SNV (A33T) を検出した。次に、1827 人 (1447 人の SCZ および 380 人の ASD) の症例と 1472 人の control を対象に関連解析を実施した。その結果、本研究で同定したまれな SNV と SCZ または ASD との間に統計的に有意な関連性は見出せなかった。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、我々の SNV スクリーニングサンプルは比較的小さかったため、OLIG2 内に他のより有望なまれなミスセンス変異が存在する可能性を排除することはできない。さらに、現在の研究で使用された関連分析とサンプルに関して、Genetic Power Calculator による検討では、GRR が  $> 7$  の場合にのみ、 $\beta$  レベルが 80%以上であることが示された。この比較的高い GRR は、神経発達症に関連するまれな変異体の GRR が 2 であることを考慮すると、我々の研究のサンプルサイズが十分ではない可能性があることを示している。

## 【結語】

SCZ または ASD の日本人患者における OLIG2 のエクソン領域の SNV を探索し、1 つのまれなミスセンス変異 (A33T) を同定したが、関連を見出せなかった。ただし本

SNV の頻度が低いため、より大きなサンプルサイズが必要と考える。また OMR 遺伝子内にあるまれな SNV の寄与を包括的に評価することに加えて、OLIG2 以外の遺伝子(例：OLIG1、MOG、および SOX)の詳細な検討が必要と考える。