

摂食障害感受性遺伝子の解明

●中林 一彦

国立成育医療センター研究所

<研究の目的と進め方>

摂食障害 (eating disorders, ED) は世界的な診断基準とされる DSM-IV により、神経性食欲不振症 (拒食症; anorexia nervosa, AN) と神経性大食症 (過食症; bulimia nervosa, BN)、いずれにも分類不能のもの (eating disorder not otherwise specified, EDNOS) の大きく三つのグループに分類される。同一患者において症状が移行するケース (AN から BN への移行など) もあることから、これらの三群への共通要因も存在すると考えられている。いずれの群も 1990 年代後半より、若い女性を中心に発症率が急増している。国内の高校生 (女子) を対象とした 2002 年時の調査では AN 0.2%, BN 2.2%, EDNOS 9.1% という結果が示されており、最近 10 年間で、AN は 3 倍、BN は 4 倍、EDNOS は 2-3 倍に増加したと推定されている。特に AN では、患者は回復と再発の周期を繰り返し、死亡率も他の精神疾患と比べても平均 6% と非常に高い。摂食障害に対する有効な治療法は確立されておらず、その重大な有病率や死亡率からも、摂食障害の病因・病態の解明は重要な課題であると考えられる。

摂食障害に遺伝的要因が大きく関与していることは、家系内集積性や双生児研究 (一卵性双生児群と二卵性双生児群での一致率の違い) の結果から示唆されている。それらの遺伝疫学的研究の結果から、AN では 70% 程度、BN では 60% 程度を遺伝的要因が占める (残りは環境因子) と推定されており、摂食障害は複数の遺伝子変異と複数の環境因子が共存したときに発症する多因子疾患であると考えられる。しかし、これまでの摂食障害関連遺伝子の解析では、候補遺伝子解析が主流で、今のところ同定された摂食障害感受性遺伝子は比較的少数に限られている。摂食障害の遺伝的要因のシステマ的理解には、ゲノムワイド型遺伝的関連解析による新規疾患感受性遺伝子群・SNP の同定が基盤情報として必要である。

本研究は、神経性食欲不振症 (拒食症) を中心とした摂食障害に関わる遺伝子多型情報を取得し、それに立脚した予防法・治療法の開発に資することを目的とする。これまでに東海大学・猪子英俊グループとの共同研究により全ゲノムを網羅する 23,465 個のマイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイド関連解析を実施し、11 箇所の新規候補感受性領域を同定している。それらを対象としたケース・コントロール型 SNP 関連解析により摂食障害感受性遺伝子・SNP を探索・同定することを具体的な研究目的とする。

<2007 年度の研究の当初計画>

本課題では、これまでにゲノムゲノム関連解析で同定した 11 個の AN 感受性マイクロサテライト (MS) マーカーのうち、近傍の遺伝子機能および位置情報などを考慮し、8 MS マーカーを SNP 関連解析の対象としている。2006 年度中に 4 マーカー領域

については SNP タイピングならびに統計解析を終了し、11q22 に座する CNTN5 遺伝子 (神経細胞接着関連分子 contactin5 をコードする) の第 8 イントロン内に AN 感受性 ($P < 0.05$) を示す SNP クラスターを同定したことを既に報告している。2007 年度は残りの 4 マーカー領域について SNP タイピングと関連解析を完了し、AN 感受性領域の狭小化を試みる。また、BN 検体 (125 例) も解析対象に含めることで、AN と BN の両方に関連する遺伝的要因の探索を試みる。

<2007 年度の成果>

4 候補領域を対象とした SNP 関連解析による AN 感受性 SNP の探索を行った。

- 摂食障害患者 456 例 (AN 331 例と BN 125 例) とコントロール 872 例を SNP 関連解析の対象とした。
- ① CDH18 遺伝子近傍領域 (5q15)、② SPATA17 遺伝子領域 (1q41)、③ LOC388277/LOC283854/TOX3 遺伝子領域 (16q12)、および④ NR5A2/ZNF281 遺伝子近傍領域 (1q32) の 4 領域に対する SNP 関連解析を実施した。
- 4 領域について合計 181SNP プローブを選択し、TaqMan 法によるタイピングを実施した。各領域 (AN との相関を示した MS マーカーを中心とする約 400kb の範囲) につき、含まれる遺伝子の構造・位置を考慮の上、40-50 個の SNP を選別した。コントロール群での MAF が 5% 以下、あるいは HWE P -value < 0.05 を示す SNP は関連解析の対象外とした。153 個の SNP が解析対象として残り、タイピングデータの統計解析には Haploview などを用いた。
- AN との関連 (アレル頻度に対する χ^2 検定で $P < 0.05$) を示す SNP として、SPATA17 遺伝子の 3' 下流領域に位置する 6 個の SNP (P -value 0.041 ~ 0.00024) および TOX3 遺伝子イントロン内に位置する 6 個の SNP (P -value 0.023 ~ 0.0072) を同定した (投稿準備中)。なお、これらの SNP と BN との関連は認められなかった。

<国内外での成果の位置づけ>

摂食障害を対象としたこれまでの遺伝子解析は候補遺伝子アプローチが主流であり、ゲノムワイド解析の実施例は限られている。欧米グループで構成される Price Foundation Collaborative Group の実施した罹患同胞対連鎖解析では 1 番、2 番、13 番染色体に AN との連鎖領域が、10 番染色体に BN との連鎖領域が報告されているが、候補領域の狭小化に関する続報は今のところ発表されていない。

本研究では、摂食障害研究において国内外で初のゲノムワイド関連解析を実施し、AN 感受性を示す SNP を少なくとも 3 つの遺伝子領域 (CNTN5 遺伝子イントロン内、SPATA17 遺伝子の 3'

下流領域、TOX3 遺伝子イントロン内)において同定するに至っている。これらの遺伝子と摂食障害との関連は本研究において初めて見出されたものである。

CNTN5 と TOX3 (TOX high mobility group box family member 3) はその発現パターンやコードされるタンパク質についての既知情報から脳神経系での機能が推測される興味深い遺伝子である。SPATA17 (spermatogenesis associated 17) は精巣で高発現する機能未知の遺伝子であるが、AN との相関が本研究では最も顕著に検出されており、今後の更なる解析が待たれる。これらの遺伝子領域の AN 感受性 SNP について、本課題の解析対象とは独立な日本人 AN 患者集団ならびに他人種患者集団を対象に相関解析を行うことが重要である。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

当初計画で予定していた規模での AN 感受性候補領域の SNP タイピングならびに統計解析はほぼ完了できる見込みである。但し、SPATA17 遺伝子 3' 下流領域に同定した AN 感受性 SNP 群を含む連鎖不平衡ブロックは使用した SNP プローブでカバーできるゲノム領域を超えて連続している可能性が、HapMap データを利用した解析から判明している。そのため、この領域については SNP プローブを追加してタイピングを行うことを検討している。

関連解析において、同定された疾患感受性 SNP と疾患との関連が独立検体セットで再現されるかどうかを検討することが極めて重要である。当初計画では予定していなかったことではあるが、その重要性を鑑み、これまでに同定した AN 感受性 SNP を独立検体セットで解析する体制の整備を今年度より開始した。共同研究者である国立精神神経センター精神保健研究所・心身医学研究部の小牧元部長が取りまとめる摂食障害遺伝子研究協力者会議への参加機関に協力を要請し AN 検体 200 例を収集することを目指している。検体が収集され次第、解析を実施する予定である。

<今後の課題>

当グループの国内における摂食障害検体収集数は最大級であると思われ、今後、これまでに築いた検体収集システムを更に充実させ、検体収集を継続することが国際的な競争力という点からも重要であると考えている。摂食障害遺伝子研究協力者会議への参加機関を対象として開催した研究セミナーなどを通じて更なる協力を要請している。国内に止まらず、国外の摂食障害研究グループとの連携体制を整備することが今後の主要な課題の一つである。

最近の高密度 SNP アレイの実用化に伴い、SNP による全ゲノム関連解析 (GWAS) が多因子疾患の感受性遺伝子探索において主流となりつつある。検体数の増加に努め早期に GWAS に着手できる体制を整えることも主要課題である。

<成果公表リスト>

0705070126

種別：その他

中林一彦、白澤専二

「ゲノムワイド解析による摂食障害遺伝子の探索と今後の課題」

心身医学 47:259-264, 2007

班員との連携

白澤 専二 (福岡大学・医学部)

猪子英俊 (東海大学・医学部)