

論文の要約

報告番号	甲 乙	医 第 1212 号	氏 名	木 下 誠
学位論文題目	DNA Methylation Signatures of Peripheral Leukocytes in Schizophrenia			
<p>近年、統合失調症における DNA メチル化修飾の変化が注目されてきているが、抗精神病薬を内服していない患者サンプルを用いた研究は報告されていない。今回我々は、抗精神病薬を内服していない統合失調症患者と健常者のセットならびに一方のみが統合失調症を発症した一卵性双生児ペアのセットを用いて、ゲノム網羅的に DNA メチル化修飾解析を行い、末梢血に 0 おける統合失調症の DNA メチル化異常の特徴を検討した。24 名の未治療統合失調症と、年齢、性別を一致させた 23 名の健常者の末梢血白血球から DNA を得た (ファーストセット)。また一方のみが統合失調症を発症した一卵性双生児 3 組の末梢血白血球からも DNA を得た (セカンドセット)。DNA はフェノールクロロホルム法で抽出し、EZ DNA methylation kit (Zymo Research 社) を用いてバイサルファイト処理を行った。Infinium HumanMethylation450 Beadchip (Illumina 社) を用いて DNA メチル化レベルを解析した。485,764CpG サイトを解析し、DNA メチル化のレベルは β 値として、0 (非メチル化) から 1 (完全メチル化) の値で表した。未治療統合失調症サンプルの解析では、surrogate variable analysis をおこない、false discovery rate 0.05 を有意水準とした。一卵性双生児の解析では、DNA メチル化レベルの比較に paired t 検定を用い、$P < 0.05$ ならびにメチル化の差異 $\Delta \beta > 0.01$ を有意水準とした。ファーストセットでは 10,747CpG サイトで、セカンドセットでは 15,872CpG サイトで疾患群・健常者群の 2 群間で DNA メチル化修飾レベルの違いを認めた。2 つの結果を比較すると 234CpG サイトで共通した変化を認め、215CpG サイトは統合失調症で高メチル化であった。234CpG サイトのうち、95 サイトが CpG アイランド内にあり、109CpG サイトはプロモータ領域に位置していた。抗精神病薬を内服していない統合失調症患者と健常者の DNA メチル化修飾を比較し、さらに一方のみが統合失調症を発症した一卵性双生児ペアを用いた解析・比較検討も行った。遺伝子多型が DNA メチル化修飾に影響を与えることが知られており、一方のみが発症した一卵性双生児ペアを用いた研究は遺伝子の影響を考慮せずに DNA メチル化修飾の変化を解析できる有用な方法である。234CpG サイトにおいて共通した DNA メチル化異常を認め、それらのサイトの存在する遺伝子のいくつかはこれまでに統合失調症との関連が報告されていた。また統合失調症の DNA メチル化修飾の異常が CpG アイランドだけではなくその近傍でも起きていること、およびプロモータ領域だけでなく Gene body 内でも起こることが明らかとなった。Gene body の DNA メチル化修飾の役割は不明であるが、遺伝子発現への影響が報告されており、今後遺伝子発現との関連研究が必要である。</p>				