

論 文 内 容 要 旨

題目 Meta-analyses of Blood Homocysteine Levels for Gender and Genetic Association Studies of the *MTHFR* C677T Polymorphism in Schizophrenia
(統合失調症における性差を考慮した血中ホモシステイン濃度ならびに *MTHFR* 遺伝子 C677T 多型の遺伝子関連研究のメタ解析)

著者 Akira Nishi, Shusuke Numata, Atsushi Tajima, Makoto Kinoshita, Kumiko Kikuchi, Shinji Shimodera, Masahito Tomotake, Kazutaka Ohi, Ryota Hashimoto, Issei Imoto, Masatoshi Takeda, and Tetsuro Ohmori

平成 26 年 8 月 14 日発行 Schizophrenia Bulletin 第 40 巻第 5 号
1154 ページから 1163 ページに発表済

内容要旨

統合失調症は遺伝因子と環境因子が相互に作用して発症すると考えられているが、その原因については未だによくわかっていない。観察的疫学研究により統合失調症患者における血中ホモシステイン濃度の上昇が複数報告されているが、濃度に影響を与えるとされる性差を考慮したメタ解析や、濃度と統合失調症との因果関係を検討した報告はない。今回我々は、血中ホモシステイン濃度に影響を与える性別とメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (Methylenetetrahydrofolate reductase: *MTHFR*) 遺伝子の C677T 多型に注目し、統合失調症とホモシステイン濃度との関連を検討した。DSM-IV により統合失調症と診断された 381 名の患者と 998 名の健常ボランティアの採血を行い、high-performance liquid chromatography (HPLC) により血漿総ホモシステイン濃度を測定した。*MTHFR* 遺伝子の C677T 多型は TaqMan probe と Applied Biosystems 7500 Fast Real Time PCR System で決定した。患者群と健常者群の血漿総ホモシステイン濃度について比較・検討するため、サンプルを性別と *MTHFR* 遺伝子の遺伝子型 (CC, CT, TT) によって 6 群に分けて共分散分析を行った。統合失調症と血中ホモシステイン濃度との関連について検討した症例対照研究を集め、性別を分けて、standardized mean difference (SMD) 法を用いたメタ解析を行った (男性:患者 1,079 名と健常者 1,559 名、女性:患者 615 名と健常者 1,461 名)。統合失調症と *MTHFR* 遺伝子 C677T 多型との関連について、 χ^2 検定を用いて検討した (徳島大学サンプル:患者 1,149 名と健常者 2,742 名、大阪

様式 (8)

大学サンプル:患者 621 名と健常者 486 名)。日本人サンプルを用いた同様のデザインの遺伝子関連研究を集め、5 種類の遺伝子型モデルに関してメタ解析を行った(患者 4,316 名と健常者 6,062 名)。メタ解析には R の“metafor”パッケージを用いた。 I^2 検定で研究間の heterogeneity について検討し、有意だった場合には random-effects model を、そうでない場合には fixed-effects model を採用した。メンデル無作為化解析を行うため、MTHFR 遺伝子 C677T 多型の血漿総ホモシステイン濃度への影響ならびに MTHFR 遺伝子 C677T 多型の統合失調症発症への影響の 2 つの結果を利用し、これらの値から血漿総ホモシステイン濃度の統合失調症への効果 ($OR_{SCZ/hcy}$) を計算した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 疾患、性別、年齢及び MTHFR 遺伝子 C677T 多型が血漿総ホモシステイン濃度に影響していた。続いて、性別と MTHFR 遺伝子の遺伝子型 (CC, CT, TT) によってサンプルを 6 群に分けて行った共分散分析では、いずれの群においても、統合失調症患者群の血漿総ホモシステイン濃度が健常者群と比較して高値であった。
- 2) 血中ホモシステイン濃度に関するメタ解析では、男性・女性ともに、統合失調症患者群で健常者群より血中ホモシステイン濃度が高値であった。(男性: $SMD = 0.76$, $95\% CI = 0.30-1.22$, $p = 1.2 \times 10^{-3}$; 女性: $SMD = 0.50$, $95\% CI = 0.31-0.70$, $p = 5.9 \times 10^{-7}$)。
- 3) MTHFR 遺伝子 C677T 多型に関するメタ解析の結果、MTHFR 遺伝子 C677T 多型が日本人の統合失調症における脆弱性遺伝子多型であることが分かった ($OR = 1.16$, $95\% CI = 1.03-1.31$, $p = 1.2 \times 10^{-3}$)。
- 4) メンデル無作為化解析の結果、血漿総ホモシステイン濃度の上昇が統合失調症の発症リスクを増加させるという因果関係を明らかにした ($OR_{SCZ/hcy} = 1.14$, $95\% CI = 1.03-1.27$, $p = 1.6 \times 10^{-2}$)。

我々は観察的疫学研究により、性別に関わらず統合失調症患者は健常者と比較して血中ホモシステイン濃度が高いことを明らかにするとともに、血中ホモシステイン濃度に影響を与える MTHFR 遺伝子 C677T 多型が日本人の統合失調症における脆弱性遺伝子多型であることを明らかにした。また、メンデル無作為化解析の結果、血漿総ホモシステイン濃度の上昇が疾患の発症リスクを増加させることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1247 号	氏名	西 晃
審査委員	主査 福井 清 副査 佐々木 卓也 副査 西村 明儒		

題目 Meta-analyses of Blood Homocysteine Levels for Gender and Genetic Association Studies of the *MTHFR* C677T Polymorphism in Schizophrenia

(統合失調症における性差を考慮した血中ホモシステイン濃度ならびに *MTHFR* 遺伝子 C677T 多型の遺伝子関連研究のメタ解析)

著者 Akira Nishi, Shusuke Numata, Atsushi Tajima, Makoto Kinoshita, Kumiko Kikuchi, Shinji Shimodera, Masahito Tomotake, Kazutaka Ohi, Ryota Hashimoto, Issei Imoto, Masatoshi Takeda, and Tetsuro Ohmori

平成 26 年 8 月 14 日発行 Schizophrenia Bulletin 第 40 巻第 5 号
1154 ページから 1163 ページに発表済

(主任教授 大森 哲郎)

要旨 観察的疫学研究により統合失調症患者における血中ホモシステイン濃度の高値が報告されてきたが、その病態学的な意義は不明確である。申請者らは、血中ホモシステイン濃度に影響を与える要因として、性別とメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (methylenetetrahydrofolate reductase: *MTHFR*) 遺伝子の C677T 多型に注目し、統合失調症とホモシステイン濃度との関連を検討した。

381 人の統合失調症患者と 998 人の健常ボランティアの血漿総ホモシステイン濃度を測定し、性別と *MTHFR* 遺伝子の遺伝子型 (CC, CT, TT) によって 6 群に分類し共分散分析を行った。続いて、

男女別に観察的疫学研究のメタ解析を、standardized mean differences 法を用いて行った。さらに、統合失調症と MTHFR 遺伝子 C677T 多型の遺伝子関連研究を行い、その後日本人の遺伝子関連研究論文のメタ解析を行った。メタ解析は R の“metafor”パッケージを用いて行った。最後に、メタ解析によって得られた C677T 多型の疾患に対するオッズ比と、健常ボランティアから得られた C677T 多型のホモシステイン濃度上昇に対する影響を用いてメンデル化無作為解析を行い、血中ホモシステイン濃度と統合失調症の因果関係を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 性差と MTHFR 遺伝子 C677T 多型を考慮しても、患者群は健常者群と比較して血漿総ホモシステイン濃度が高かった。
2. 観察的疫学研究のメタ解析で、男性・女性ともに、患者群は健常者群と比較して血中ホモシステイン濃度が高かった。
3. 遺伝子関連研究のメタ解析で、MTHFR 遺伝子 C677T 多型が日本人の統合失調症の脆弱性遺伝子多型であることが判明した。
4. メンデル無作為化解析によって、血中ホモシステイン濃度高値が統合失調症発症リスクの増加に寄与することが示された。

以上の結果は、統合失調症の病態におけるホモシステイン代謝の関与を示唆するものである。統合失調症の病態解明と治療法創出の一助となる知見であり、学位授与に値すると判定した。