大規模職域ゲノムコホートサンプルでの神経症傾向と抑うつとの遺伝環境相互作用の解明

池田匡志， 岩田仲生

藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学

【研究の背景】

うつ病の有病率、あるいはそれに関する自殺死が社会問題となって久しい。うつ病を克服することが日本の今後の発展に必須であるが、現在までに行われた遺伝子関連研究（全ゲノム関連研究を含む）の成果からは、遺伝子多型単体の effect size は極めて小さいことが示されている。一方で神経症傾向（neuroticism）をうつ病の risk factor とする報告も多い。環境要因としての様々なストレス状態においては、neuroticism がその適応に多大な影響を与えうることが理由である。neuroticism の遺伝率は 48%と報告されており、うつ病の遺伝率の 37%よりも高いことは着目に値する。これらより、trait としての neuroticism と関連する遺伝子多型を発見すること、あるいは neuroticism とうつ状態の関連性を明確化することは、うつ病の病態解明に寄与すると考えられる。

【目　　的】

本研究では「形質（trait）」としての neuroticism に着目し、それと関連する遺伝子を同定することを目的とする。また、neuroticism の程度とうつ状態がどのように関連しているかについて、大規模コホートゲノムサンプルを用いて検討する。

【方　　法】

本研究計画はヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針に則って、個人情報保護に細心の配慮を行いつつ遂行した。ゲノム研究に関しては全ての被験者に文書を用いて説明を行い、同意署名を得た上で行った。

病院に勤務する看護師を対象とし（登録時：1,112 名）、参加時に唾液サンプルを用いた DNA 提供と自記式のアンケート調査を実施した。アンケート内容として人格特性の尺度となる Neuroticism-Extraversion-Openness Five Factor Inventory（NEO-FFI）から neuroticism を算出、またその時点でのうつ状態の尺度として Beck Depression Inventory-I（BDI-I）を行った。SNP Genotyping は、全ゲノム SNP を Illumina OmniExpressExome chip を用いて確定、さらに、統計解析として、neuroticism を従属変数に、SNP・性別・年齢を独立変数に線形回帰分析を行った。

【結　　果】

1,088 名のサンプルが Quality Control をパスした。neuroticism を従属変数とした解析では、最も有意な SNP でも $P=10^{-6}$ レベルであり、ゲノムワイドな有意な有意水準を示す SNP は認められなかった。他方、neuroticism と BDI のスコアは非常に強く相関していた（$r2=0.57, P<2.2x10^{-16}$）。また、BDI を従属変数に、SNP などを独立変数にした関連解析における SNP から得られた P 値と、上述の neuroticism を従属変数とした解析の SNP から得られた P 値の相関においても、有意な相関が認められた（$r2=0.24, P<2.2x10^{-16}$）。

【考　　察】

本研究のサンプル数においては、neuroticism を trait とした解析で、サンプル数の不足から有意な関連遺伝子は同定でき

なかった。しかし、少なくとも大きな effect size を持つ関連遺伝子多型が存在する可能性は低いと考えられる。

他方、サンプル収集時に同時に計測した BDI の点数と neuroticism は強く相関していたことから、既報の通り、「neuroticism はうつ病の risk factor」である可能性、あるいは「うつ状態に依存する state である可能性」が示唆された。effect size が小さい関連遺伝子を同定するためには、大規模なサンプルを用いた解析が必要不可欠であり、今後サンプル数を拡大した探索が求められる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究結果により、 neuroticism は、うつ病のリスク、あるいはその重症度を反映した state マーカーと考えられる。すなわち、各人の人格特性を知っておくことは、うつ病予防のヒントとなる可能性が示唆される。性格傾向を知ることは自己認識を促し、その性格の注意すべきところを知ってもらい、気をつけるべき点も伝えることで、各人の coping skill を高めることにもつながる。

本研究で用いたテストそのものは決して難しいものではないため、例えば新入職員に対し新人研修として実施できる。その結果を活用すれば各々のリスクを考慮したうえで、うつ病を未然に防ぐためのサポーティブな介入ができ、メンタルヘルスの観点から考えて有用であり、臨床家への重要なメッセージとなると考える。