

性同一性障害全ゲノム関連解析による病態解明

岡久祐子, 酒本真次, 高木 学, 松本洋輔, 山田了士

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学教室

【研究の背景】

性同一性障害は生物学的性と性の自己意識の不一致を来す疾患である。臨床症状が比較的均質であり、兄弟例・双子例の報告もあることから、単に社会文化的な影響だけでなく何らかの共通する生物学的要因が基盤にあると考えられるが、現時点では生物学的な観点に基づいた研究はわずかで、病態解明の手がかりとなるバイオマーカーは皆無である。一方、314 組の一卵性双生児を対象とした Coolidge ら (Behav Genet, 2002) の研究では、性同一性障害の遺伝率は 62% と算出されており、さらに最近 Heyler ら (J Sex Med, 2012) は一卵性双生児では性同一性障害の一致率が 39 % であったのに対して、二卵性双生児では一致例がなかったことを報告した。これらの結果は、性同一性障害の基盤には何らかの遺伝要因が存在することを示唆している。そこで、我々はこれまでに、ホルモン仮説に基づき性ホルモンの関連分子や胎生期の脳で雌雄差がある分子のゲノム関連解析を行ったが、これらの解析からは有意な関連は発見できず、この疾患には性ホルモン以外の未知の分子に関わる可能性が示唆された。

【目 的】

性同一性障害患者の全ゲノムを包括的に探索することで、性同一性障害に関与する分子の発見および病態の解明を目的とした。

【方 法】

岡山大学ジェンダークリニックを受診した患者に対し、性行動歴についての聴取を行い、DSM-IV-TR 及び ICD-10 に基づいて性別違和の実態を検討したのち、female-to-male trans-sexual (FTM: 身体の性は女性、心の性は男性) の場合は産婦人科医、male-to-female trans-sexual (MTF: 身体の性は男性、心の性は女性) の場合は泌尿器科医により身体的性別の判定を実施し、染色体検査、性ホルモン検査、内外性器の診察を行った。その診断結果から、性分化疾患、性染色体異常など身体的性別に関する異常の有無を確認したのち、統合失調症など他の精神障害によるものではないこと、性役割の忌避や職業的利益を得るためではないことなどを確認して、2 名の精神科医により性同一性障害の診断が確定した患者を対象に、研究の趣旨を説明し、書面にて同意の得られた患者から末梢血を採取した。末梢血から標準的な方法でゲノム DNA を抽出し、50ng/ μ l に濃度を調整した。

解析の対象は、性同一性障害 female-to-male trans-sexual (FTM) 96 例および東北メディカルバンク計画のコホート調査に参加した健常女性 858 例で計 954 例についてジャポニカアレイ (TOSHIBA 社) を用いてゲノムワイド SNP タイピングを行った。次に、このジャポニカアレイによるゲノムワイド SNP タイピングの結果をもとに 1KJPN パネルを用いて遺伝子型 Imputation を行った。

【結 果】

これまでの解析で、genome-wide significance をみだす結果が得られず、性同一性障害の病態に関わる分子の同定には至っていない。Imputation 後も同様に、genome-wide significance を満たす結果は得られなかった。

【考 察】

これまでの解析で、genome-wide significance をみたす結果が得られず、性同一性障害の病態に関わる分子の同定には至っていないが、suggestive な水準をみたす領域はいくつか得られている。現時点で詳細な解析はできていないが、いずれもこれまでの性ホルモン仮説をはじめとした仮説で病態に関わるとされてきた領域とは異なる領域となっている。今後は、より大規模なサンプルで解析を行い、病態解明につなげていきたいと考える。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

性同一性障害に関する生物学的研究、とりわけ分子遺伝学的研究は極めて少なく、現時点では病態解明の手がかりがない。本研究では性同一性障害の GWAS を行い、遺伝的要因がこの疾患の病態に関わる可能性を見出した。今後、より大規模なサンプルを用いて解析を行うことで、この疾患に関与する未知の分子を発見できる可能性が考えられる。また、性同一性障害の生物学的基盤が解明されることで、精度の高い補助診断法の開発につながることが期待できる。