

双極性障害の下位分類の妥当性

岩田 伸生

藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学

【研究の背景】

双極性障害(躁うつ病)は、気分の高揚を特徴とした「躁状態」と、抑うつ気分、意欲の低下などを主体とした「うつ状態」を交互に呈する気分障害である。その有病率は1-4%程度と決して稀な疾患ではなく、本障害に罹患すると、患者のQOL(生活の質)のみならず、社会的損失は甚大であり、一刻も早い克服が必要である。現在、その診断は、記述的診断、すなわち症状の有無によりなされており、生物学的基盤はない。特に、双極性障害の下位項目である、I型双極性障害(BP1)とII型双極性障害(BP2)は、日常臨床において頻用される診断であるが、この2群を区分する症状は、あくまで「躁状態の重症度」などであり、特にBP2の診断的妥当性・信頼性は完璧ではない。

【目 的】

BP1とBP2の遺伝的均一性および共通性を明らかにすることを目的とする。特に、我々が行った日本人双極性障害GWASの結果を最大限に利用し、遺伝子多型のレベルからの証明を試みる。

【方 法】

日本人双極性障害GWAS(Ikeda et al, 2017)をBP1(1486 case vs 61887 control)とBP2(1381 case vs 61887 control)に分けた subgroup 解析を行った。その上で、BP1 GWAS のトップ SNP ($P < 10^{-5}$) が持つ effect (odds ratio: OR) の方向性が、BP2 GWAS 結果の effect の方向性と一致するかを sign test で検定した(「BP2 のトップ → BP1 での一致」という逆の解析も実施)。加えて、解析で用いた全 SNP から推定される遺伝的寄与率(SNP heritability)も BP1/BP2 で計算した上で、遺伝的相関も算出した。

【結 果】

BP1 GWAS のトップ SNP (363 個) で、BP2 GWAS で示された OR の方向性が一致したものは 212 個あり、有意に多い方向の一致を観測した ($P = 0.0016$)。逆の解析では、143 個の II 型双極性障害と関連するトップ SNP が、I 型双極性障害においても OR の方向性が一致したものは 90 個であり、こちらも有意に多い方向性の一致を示した ($P = 0.00091$)。また、SNP heritability は、BP1 で 26%、BP2 で 10% であり、また、BP1 と BP2 の遺伝的相関 r_g は 0.77 ($P = 0.0030$) と高い相関性を認めた。

【考 察】

本解析の結果は、BP1/BP2 における遺伝的リスクの共通性が示唆された。しかし、BP2 の遺伝的均一性は BP1 に比べ、極めて低いことが示され、臨床感覚と合致する。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現行の診断基準で収集した BP1/BP2 の遺伝的共通性は、疾患の連続性を示唆する。他方、正常や他の疾患(例えばうつ病)との境界を明確化することが困難な BP2 の遺伝的均一性が低いという結果は、特に「BP2 の診断精度の向上」という臨床上的での問題点を直接反映している。

【参考・引用文献】

Ikeda et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder, *Molecular Psychiatry* (2017) in press.