

## ポリジェニックモデルを考慮した双極性障害の“CNV prioritization”

池田匡志, 岩田仲生

藤田医科大学 医学部 精神神経科学

### 【研究の背景】

双極性障害(BD)の病態解明を目指した全ゲノム関連研究(GWAS)では、“ありふれた(1%以上)”遺伝子多型である一塩基多型(SNP)が多数見出されている。また、非常に小さいeffect sizeを示すSNPの集合体が、相加的に作用し、発症に寄与する可能性も強く支持されている(Polygenic model)。

他方、統合失調症で確実なリスクとなりうる因子として考えられている“稀な(1%以下)”遺伝子変異、コピー数変異(CNV)に関しては、BDでは肯否両論の報告が相次ぎ、リスクとなるCNVが明確でない。この理由を考察するに、統合失調症に見られるほどのeffect sizeの大きなCNVはおそらくBDでは存在せず、あるとすればそのeffect sizeは中等度である可能性が高いと思われる。従って、頻度が稀であり、かつ大きなeffect sizeを持たないことがBDリスクCNVの特徴であるとするならば、その同定には検出力の観点からみて極めて膨大なサンプル数が必要である。すなわち、これまで行われている単なる関連解析ではなく、別の観点からリスク候補となりうるCNVのprioritizationを行うことが、極めて重要になってくる。

### 【目 的】

本研究では、日本人BD全ゲノムSNPチップ解析の結果(Ikeda et al. Mol Psychiatry, 2017)を再解析することで、SNP情報を用いて計算されたpolygenic score (polygenic modelを想定し、「リスク」SNPの数がBD患者で高いかどうかを検定するRisk Profile Score解析で用いるscore)を利用し、(リスクとなりうる)CNVを持つ、持たないでscoreの高低が認められるかを検討する。

### 【方 法】

Intensityデータを利用可能な3102名のBDを対象とした。PennCNVソフトウェアでCNVをcallし、標準的なQuality Controlを実施した上で、CNVの大きさに階層化する(CNV長さ:50kb以上、100kb以上、500kb以上、1Mb以上)。それぞれの階層のCNVを持つ双極性障害と、持たないBDのpolygenic scoreを算出し(scoreを定義するリスクに関するリファレンスは、Psychiatric Genomics Consortiumのデータを利用)、scoreの多寡の統計的差を解析した。仮に、有意な差が検出できれば(この際のdirectionは、Score for “CNVを持たないBD” > Score for “CNVを持つBD”)、その階層はpathogenicなCNVを含んでいる可能性が高いため、より優先順位が高いCNVであると言える。

### 【結 果】

QCの結果、2723名のBDが解析対象となった。CNVの大きさによる各階層において、CNVを持たないBD vs CNVを持つBDにおけるPolygenic scoreは、有意な差を検出できなかった。最も差が認められたのは、1Mb以上のCNVを持たないBD vs 1Mb以上のCNVを持つBDによる比較であるが、そのpolygenicの寄与率は0.25%程度と極めて小さいものであった。

## 【考 察】

本研究では、CNV を持つ BD は、polygenic model で説明できる「リスクが少ない」、すなわち、CNV を持つ BD は、polygenic による寄与が少ない、という仮説を支持しない結果であった。しかし、CNV の有無で階層化したことにより、特に CNV を持つサンプル数が限定的となり、検出力不足に陥っている可能性が高い。今後も、サンプル数を拡大して解析することが必須である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症に比べ、BD における CNV の寄与は明確ではない。つまり、統合失調症と BD の遺伝率は 80%と同程度であることから、BD における SNP の寄与がより大きいことが予想されることである。そのため、BD における Polygenic score の有用性が期待されるが、コントロールとの分離能は限定的であるため、Polygenic score 単体で診断などに利用できない。より精度を高くするためには、本研究のように様々な“階層”に分けた解析を行うことで、丁寧に「リスク」を同定していくしかない。しかし、層別化解析を実施することは、同時に膨大なサンプル数が必要であることを意味するわけであり、十分な留意が必要である。

## 【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* **23**, pages639-647 (2018)