

双極性障害をハブとした遺伝的相関解析

岩田仲生

藤田医科大学医学部 精神神経科学

【研究の背景】

双極性障害や統合失調症、うつ病などの精神疾患における病態生理に、遺伝要因が深く関与していることは疫学的研究から明白であり、遺伝子関連解析が重要なツールと位置づけられている。実際、50-100 万個の一塩基多型 (SNP) を用いた全ゲノム関連解析 (GWAS) が数多く施行され、成果を示している。特にここ 10 年は、サンプル数を増やす目的で行われている GWAS のメタ解析である“メガ解析”が実施され、飛躍的な数の疾患感受性遺伝子が同定されている。

2019 年現在、双極性障害と関連する領域は 30 個、統合失調症では 250 個、うつ病で 102 個が統計的有意 ($P < 5 \times 10^{-8}$) であると報告され、過去に無い驚異的なペースでのリスク同定と言える。

統計学的な観点から考えると、現在 GWAS でトップに挙がっている疾患感受性遺伝子“候補”は精神疾患と関連する蓋然性は高い。他方、個々の遺伝子多型のみではなく、GWAS で決定された数万～十万個の SNPs 全体で遺伝的相関 (genetic correlation) を検討する方法も開発され、表現型間の「関連」共通性を検討する方法論として定着している (e.g. LD score regression 解析)。

【目 的】

疾患の新たな関係性発見につながる本研究では、我々が報告した日本人双極性障害を中心に、統合失調症・うつ状態 GWAS の精神疾患データ、および共同研究で得られたデータと公開されている他の身体疾患・血液データの遺伝的相関を検討する。

【方 法】

我々の研究室では、双極性障害、統合失調症、うつ状態の GWAS を完了させ、そのデータを利用する。また、共同研究を通じ、上記サンプルとは全く独立した GWAS の結果で、同じ日本人を対象とした身体的特徴・行動特徴 (BMI、喫煙など) や他の疾患 (免疫系疾患など) との LD score regression 解析を実施した。

【結 果】

BMI では、統合失調症と双極性障害で BMI が有意に低い関係性が見いだされた。すなわち、痩せ型とそれら疾患が相関することが示され、クレッチマーの提唱した「統合失調症＝痩せ型」は追試できたが、「双極性障害＝肥満型」は逆の傾向であった。他方、免疫系疾患を始めとする他の形質/疾患では、有意な関連は同定できなかった。

【考 察】

精神疾患と、その他多くの形質/疾患との相関は認められなかったが、精神疾患 GWAS での検出力の問題で偽陰性を示している可能性は否定できない。特に、精神疾患と免疫系疾患は、疫学的に関連することが報告されているため、遺伝的相

関が認められないことは興味深い。おそらく、免疫系疾患は、HLA を始めとする「リスク」の効果が大きすぎ、polygenic な構造が小さいためと推測される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

こうした解析は、精神疾患と BMI の関係性にみるように、意外な形質/疾患の関係性を見出す有用な手段であることは間違いない。したがって、精神疾患 GWAS の検出力を上げる努力を今後とも行っていくことが必要である。また、弱いながらも意外な形質/疾患との相関が認められた場合は、疾患概念/診断にも影響しうるものであり、このような新たな遺伝的解析は必須である。

【参考・引用文献】

Matoba et al. GWAS of Smoking Behaviour in 165,436 Japanese People Reveals Seven New Loci and Shared Genetic Architecture. *Nat Hum Behav* 3 (5) 471-77, 2019

Suzuki et al. Identification of 28 New Susceptibility Loci for Type 2 Diabetes in the Japanese Population. *Nat Genet* 51 (3) 379-86, 2019

Ikeda et al. Re-evaluating Classical Body Type Theories: Genetic Correlation Between Psychiatric Disorders and Body Mass Index. *Psychol Med* 48 (10) 1745-48, 2018