

リチウム治療反応性と双極性障害疾患感受性の遺伝的共通性

齋藤竹生

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)の疾患感受性遺伝子とLi反応性遺伝子は全ゲノム関連解析(GWAS)により数十個の同定に至っている。しかし、BD疾患感受性遺伝子は、Li療法におけるターゲットとは無関係の遺伝子ばかりであり、Li治療反応性に関わる遺伝子(薬理遺伝学的形質)もまた、BDのリスクを説明しうるものではない。臨床感覚からは、疾患感受性遺伝子と薬理遺伝学的形質は重複すると推測(期待)するが、現状の結果では、個々の遺伝子多型では説明がつかない。Li反応性のPharmacogenomics (PGx)を推進するコンソーシアム ConLi+Gen はLi反応性PGxのデータと統合失調症(SCZ)GWASのデータを用いて、polygenic risk score (PRS)解析を行い、Li反応性遺伝子とSCZ疾患感受性遺伝子の共通性を検討し、それらが有意に共通・重複することを報告した。さらにSCZのPRSとLiの反応性の関係性について検討し、SCZのPRSが高い群ほどLiの反応性が低いことを報告している(ConLi+Gen, JAMA Psychiatry, 2017)。

【目的】

本研究ではBD疾患感受性遺伝子とLi薬理遺伝学的形質は重複するという仮説を立て、それを検証すべく、1)日本人の「Li反応性関連遺伝子(SNP)とBD疾患感受性遺伝子(SNP)の共通性」の検討と2)「BDのPRSとLi反応性の関係性」の検討を行う。またLi反応性遺伝子とSCZ疾患感受性遺伝子の共通性についても検討を行う。

【方法】

1、BDとLi反応性

Discovery set: BD(N=3231)、正対照者(N=3210)(我々が保有する既存のBD GWAS データ)。

Target set: (Li服用歴のあるBD患者):Li responder 群(N=58, Alda scale 7 ≤)、Li non-responder 群(N=358, Alda scale 6 ≥)。

- 1) 「Discovery set」のGWASデータを用いて、「双極性障害に関連する対立遺伝子(BD関連対立遺伝子)」を定義した。次にBD関連対立遺伝子の総和を、「Target set」を用いてスコア化した。次に「Target set」におけるスコアの有意性を評価するため、Logistic regressionを用いてPolygenic Risk Score (PRS)解析を行なった。
- 2) Li服用歴のあるBD患者群(Discovery setと同一サンプル)をスコアで四分位群に分けた。スコアの最も低い群を基準に置き、残りの3群との間で「Li responderを含む比率」について比較し、スコアとLi反応性の関連を評価した。

2、SCZとLi反応性

Discovery set: SCZ(N=1940)、正常対照者(N=7408)。

Target set: (Li服用歴のあるBD患者):Li responder 群(N=58, Alda scale 7 ≤)、Li non-responder 群(N=358, Alda scale 6 ≥)。

- 1) SCZに関して、上述の「1、BDとLi反応性」と同様の方法でPRS解析を行なった。
- 2) 上述の「1、BDとLi反応性」と同様にLi服用歴のあるBD患者群をSCZスコアで四分位群に分けた。

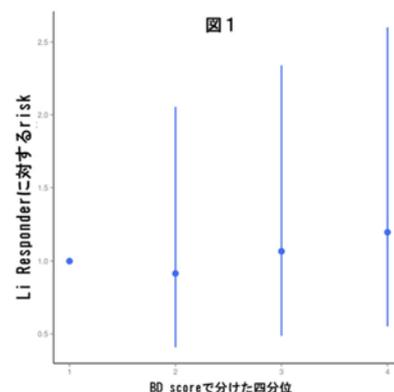
スコアの最も高い群を基準に置き、残りの 3 群との間で「Li responder を含む比率」について比較し、スコアと Li 反応性の関連を評価した。

【結 果】

1、 BD と Li 反応性

1) PRS 解析において、有意な関連は認めず、BD 疾患感受性遺伝子と Li 反応性関連遺伝子に有意な重複は同定できなかった。

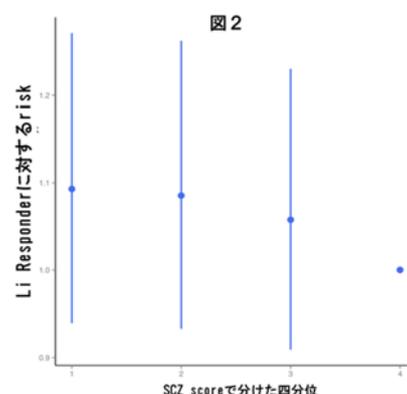
2) 四分位群間の比較において有意な結果は得られなかったが、スコアの一番高い群が一番低い群に対して、約 1.2 倍 responder を多く含んでおり、BD 関連対立遺伝子が多いほど Li 反応性が高まる傾向を認めた(図 1)。



2、 SCZ と Li 反応性

1) PRS 解析において、有意な関連は認めず、SCZ 疾患感受性遺伝子と Li 反応性関連遺伝子に有意な重複は同定できなかった。

2) 四分位群間の比較において有意な結果は得られなかったが、スコアの一番低い群が一番高い群に対して、約 1.1 倍 responder を多く含んでおり、SCZ 関連対立遺伝子が多いほど Li 反応性が低くなる傾向を認めた(図 2)。



【考 察】

本研究からは、Li 反応性関連遺伝子と双極性障害感受性遺伝子の共通性は明らかにならなかった。また同様に Li 反応性関連遺伝子と SCZ 疾患感受性遺伝子の共通性は明らかにならなかった。有意な重複が同定できなかった要因の一つとして、サンプル数が少ないことによる検出力不足が否定できない。そのため今後 Discovery set、Target set 共にサンプル数を拡大させる必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後、サンプル数の拡大により、Li 反応性関連遺伝子と BD 疾患感受性遺伝子あるいは、SCZ 疾患感受性遺伝子に有意な重複が同定されるならば、PRS を用いた Li 反応性の予測ができるようになる可能性がある。

【参考・引用文献】

International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen). Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. JAMA Psychiatry. 2018 Jan 1;75(1):65-74.