

Psychosis (双極性障害 + 統合失調症) の包括的遺伝子解析

池田匡志

藤田医科大学医学部 精神神経科学

【研究の背景】

双極性障害の発症要因は、疫学的研究から遺伝的要因が強く関わっていることが示唆されており、遺伝子解析からのアプローチで病態生理解明を目指す研究が数多く行われている。実際、全ゲノム関連研究 (GWAS) を用いた研究では、“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、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: そのためにスコア化したものを Polygenic risk score (PRS) という)。

他方、多くの精神疾患では、“稀な (1%以下)” 遺伝子変異、コピー数変異 (CNV) が確実なリスク因子として考えられている。ただし、双極性障害では CNV の寄与は明確ではないが、未だサンプル数不足による検出力不足の可能性は否定できない。すなわち、本当はリスクである CNV であっても、統計的有意差が得られないために偽陰性となり、ある意味「捨てられる」CNV が多く存在することは紛れもない事実であろう。その解決策は、当然双極性障害のサンプル数を増やすことが最良であるが、もちろん簡単にサンプル拡大は難しい現状も自明である。そのため、検出力上昇を図るため、遺伝的相関が強い統合失調症と双極性障害 (遺伝的相関 $r_g=0.8$ 程度と報告されている) を合わせて「Psychosis」として解析する方法論が進展中である。

【目 的】

本研究では日本人「Psychosis」における SNP および、その総和 (Polygenic risk score: PRS) と、CNV を包括的に検討することで、それらの関係性を明確化する。具体的には、PRS が低いにもかかわらず発症している症例で、CNV を持つ場合は、その CNV の関与が大きい (つまり本物のリスク CNV) ではないかという仮説を検証することにある。

【方 法】

本研究では、我々が保有する日本人 Psychosis (双極性障害 + 統合失調症) サンプルの全ゲノム SNP チップ解析の結果を再解析し、CNV をコールした。その際、500kb 以上の CNV (deletion) を保有するサンプルを「case」、そうでないサンプルを「control」として解析を実施した。また、PRS は Psychiatric Genomics Consortium (PGC) が公開する双極性障害と統合失調症を主体とするサンプルの結果を基にスコア化した。その上で、様々な P thresholds (「リスク」を定義する P 値: $5E-8$, 0.0001 , 0.001 , 0.01 , 0.05 , 0.1 , 0.2 , 0.5 , 1) からの PRS を主成分分析し、そのうち第一成分を代表する PRS とした。

【結 果】

SCZ+BD とコントロールで比較した PRS では、有意な差を検出した ($P=2E-8$)。他方、サンプル数の少なさもあり、CNV を持つ「case」と、持たない「control」に、PRS の有意な差は検出できなかった ($P=0.74$)。しかし、特に低い PRS (下位 10%) を持つ「case」のサンプルの構成は、双極性障害 36%、統合失調症が 63% の割合であり、統合失調症が多い傾向にあった。

また、これらサンプルは既知の有望な CNV を保有するサンプルが含まれていた。

【考 察】

本解析から得られた結果を帰納的に考えれば、これらに位置するサンプルが保有する CNV は真のリスク CNV と推測することができた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

候補となりうるゲノムワイド解析から検出された CNV の優先順位をつけることは、追試すべき CNV を絞り込むことが可能となり、真の pathogenic CNV 確定への近道となる。Pathogenic CNV の確定はまた、生物学的証左が得られればゲノム創薬にも繋がる可能性、あるいはあらたな診断体系確立の可能性を含むものであり、臨床的に重要な分岐点となる。

【参考・引用文献】

Ikeda M et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. **Mol Psychiatry**. 2018; 23: 639-647.

Ikeda M et al. Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect. **Schizophr Bull**. 2019; 45(4): 824-34