

思春期心身機能の健やかな発達を評価する集約的ゲノム指標の開発

池亀天平

東京大学医学部附属病院 精神神経科

【研究の背景】

近年、GWAS データを用いた疾患リスク因子をスコア化する手法として polygenic risk score (PRS) 解析が着目されており、発症予測や予後予測といった臨床への応用も始まっている。大規模な思春期コホートを用いた PRS 解析による精神疾患リスク評価は国内外でも未だ報告がなく、特に民族的に均質性の高い日本人コホートで得られる解析結果はその成果が期待される。一方、精神疾患の DNA メチル化研究も国際的研究コンソーシアムによる数千サンプル規模での網羅的解析が進展し、以前では関連が想定されなかった関連遺伝子の同定がされている。

【目 的】

ゲノム・エピゲノム情報に基づき様々な疾患の発症リスク評価が行われているが、精神疾患発症リスクが最も高い思春期における体系的な評価は行われていない。本研究では大規模思春期コホート Tokyo TEEN Cohort (TTC) で取得された多様な思春期発達情報を評価するため、網羅的ゲノム・エピゲノム解析から得られたゲノム情報を用い新規ゲノム指標の開発を行う。これにより、思春期の健全な心身の発達評価に加え精神疾患リスク評価も可能となり、将来の疾患発症予防、予後予測、ライフスタイルの改善に繋がる医療的介入の実現が本研究の目標である。

【方 法】

1: TTC サンプルにおける PRS 解析

TTC 研究で収集された唾液由来ゲノム DNA を利用し、PRS 解析に必要と推定される約 1000 検体を目標に網羅的 SNP 解析を行う。網羅的 SNP 解析はジャポニカアレイ NEO を利用する。得られた SNP データは、東北大学東北メディカル・メガバンク機構との共同研究により全ゲノムインピュテーションを行い、数千万規模の SNP データを取得する。PGC の精神疾患 GWAS および日本人精神疾患 GWAS、精神疾患以外の生活習慣病の GWAS データを元に、PRS 予測モデルを構築し思春期コホートにおける PRS 算出を行う。

2: pn-TTC サンプルにおける DNA メチル化解析

TTC のサブセットである pn-TTC (Population Neuroscience TTC: pn-TTC) では、300 検体を対象とし、第 1 期:11 歳、第 2 期:13 歳、第 3 期:15 歳と縦断的に生体情報が取得されている。DNA メチル化解析は、各時点から約 150 検体、合計 450 検体で行う。DNA メチル化解析には Infinium Methylation EPIC Kit を用いて全ゲノム上 85 万以上のメチル化部位を対象領域とする。対象部位に含まれる 1) 精神疾患感受性 CpG 部位、および、2) epigenetic age などのバイオマーカー候補 CpG 部位を中心に PRS 解析結果および TTC の思春期発達情報との関連解析を行う。

【結 果】

TTC サンプルにおける PRS 解析に向けて、当初の予定通り 1000 検体を超えるサンプルをジャポニカアレイ NEO による

SNP 解析を行った。更に SNP 解析データは東北大学メディカル・メガバンクで全ゲノムインピュテーションを行い、約半数の 509 検体については解析が完了している。残りの約 500 検体については現在全ゲノムインピュテーション解析の最中であり、R4 年 1 月には解析が完了する見通しである。PRS 予測モデルの構築については、PLINK 及び PRSice の 2 種類の解析ツールを用いている。予備的段階であるが PRS の算出に成功しており、データが揃い次第、思春期発達情報との関連解析を行う予定である。

DNA メチル化解析については、pnTTC 第 1 期から第 3 期まで縦断検体として存在するものを対象とし、最終的に各 150 検体の合計 450 検体に対してゲノム網羅的 DNA メチル化解析を行うこととした。対象となる検体の唾液サンプルより DNA 抽出を実行し、第 1 期 150 検体の唾液 DNA については精製終了している。第 2 期、第 3 期分の唾液 DNA についても精製中であり、今年度内には終了する見通しである。Infinium Methylation EPIC Kit を用いたメチル化解析については熊本大学大学院分子脳科学教室との共同研究により、今後解析を進める予定である。

【考 察】

本研究助成金により、検体収集・精製、全ゲノムインピュテーション解析依頼、解析ツール利用研修など、研究計画の初期段階に必要なデータ準備や解析技術習得などが行えた。現時点では報告できる解析結果は十分に得られていないが、研究進展は順調であり今後収集されたデータの解析により、思春期発達における心身機能の評価機構の確立を十分に目指せると確信している。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究における PRS 情報および DNA メチル化情報を用いた集約的ゲノム指標の開発により、思春期の健全な心身の発達を評価し、精神疾患の発症予防、正確な診断や予後予測、薬理ゲノミクス、早期介入、ライフスタイルの改善といったことへの貢献が将来的な目標である。また、本研究はゲノム科学、脳科学、発達心理学、精神医学などを融合した学際的研究であり、思春期に形成される脳と行動の多様性の基盤解明により、新たな総合人間科学の創出が期待される。

【参考・引用文献】

Ikegame T, Hidaka Y, Nakachi Y, Murata Y, Watanabe R, Sugawara H, Asai T, Kiyota E, Saito T, Ikeda M, Sasaki T, Hashimoto M, Ishikawa T, Takebayashi M, Iwata N, Kakiuchi C, Kato T, Kasai K, Bundo M, Iwamoto K, Identification and functional characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region, *Translational Psychiatry* volume 11, Article number: 119 (2021)

Ikegame T, Bundo M, Okada N, Murata Y, Koike S, Sugawara H, Saito T, Ikeda M, Owada K, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Natsubori T, Iwashiro N, Asai T, Yoshikawa A, Nishimura F, Kawamura Y, Ishigooka J, Kakiuchi C, Sasaki T, Abe O, Hashimoto R, Iwata N, Yamasue H, Kato T, Kasai K, Iwamoto K, Promoter activity-based case-control association study on SLC6A4 highlighting hypermethylation and altered amygdala volume in male patients with schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 2020 Dec 1;46(6):1577-1586.