

## 双極性障害を始めとした精神疾患感受性遺伝子の因果関係解析

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、うつ病など精神疾患における病態生理には、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、驚異的な成果を示している。特にこの 10 年は、飛躍的な数の疾患感受性遺伝子同定が続いており、2021 年現在では、双極性障害と関連する領域は 60 個、統合失調症で約 300 個、うつ病で 100 個程度が統計的有意 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) であると報告され、過去に無いペースでの疾患感受性遺伝子同定と言える。

ただし、これらの「関連(相関)」には、数学的に大きな問題点がある。すなわち、「関連(相関)」は、「因果関係を説明するもの」ではなく、あくまで「何らかの関係があること」を示すものであり、「その遺伝子が原因で疾患に至る」経路である保証はない。そのため、ゲノム創薬に行き着くには情報量として限界があることも事実である。

### 【目 的】

本研究では、因果関係同定を目的に、最新のゲノム統計学的解析として用いられている遺伝的相関解析を実施、有意となった形質に関してメンデルランダム化 (MR: Mendelian Randomization) 解析を実施し、双極性障害、統合失調症の「原因」となりうる「形質」および「遺伝子(多型)」同定を目指し、ゲノム創薬の足がかりとする。

### 【方 法】

我々が完了させた精神疾患の GWAS (双極性障害 “GWAS”: Ikeda et al. Mol Psychiatry, 2018、統合失調症 “GWAS”: Ikeda et al. Schizophrenia Bull 2019) と、同じ日本人を対象とした非精神疾患表現型データ [身体的特徴 (身長、体重、BMI など) や血液生化学的な量的形質 (白血球とその分画、赤血球、血小板、AST/ALT, BUN/Cr、一般脂質: T-Chol, TG, LDL, HDL など)] を利用した解析を実施した。具体的には、遺伝的相関解析 (LD Score regression) を行い、そこで有意となった精神疾患—非精神疾患の関係性について、それに引き続いて非精神疾患 → 精神疾患 の方向性の MR 解析を完了した。

### 【結 果】

最も有意な遺伝的相関は、統合失調症と BMI の負の相関であり、既報で報告したものである ( $r_g = -0.071$ ,  $P \sim 10^{-8}$ : Ikeda et al. Psychol Med, 2018)。その他、双極性障害/統合失調症とコレステロールなどメタボリック症候群と関連ある形質と有意な相関も見出している。しかし、MR 解析でそれら形質と双極性障害/統合失調症の因果関係は、有意なものは認められなかった。

### 【考 察】

主要な精神疾患である双極性障害と統合失調症とメタボリック症候群との相関を見出した。いずれも既報の「痩せ型」と精

神疾患と同じ方向、すなわち精神疾患の発症感受性の遺伝要因はメタボリック症候群になりにくい遺伝要因と相関しているものであった。ただし、因果関係としては有意なものではなかった。このことは MR 解析で使用した SNPs数が少ない、すなわち操作変数 (instrumental variable) としての SNPs が検出力不足である可能性がある。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患は肥満を始めとしてメタボリック症候群が大きな臨床的問題となつて久しい。しかし、遺伝的にはメタボリック症候群の「なりにくさ」と双極性障害/統合失調症の発症しやすさと関連することは重要である。換言すれば、精神疾患の肥満などは後天的な要因が強い可能性が示唆される。

### 【参考・引用文献】

A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder.

Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M, Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tani H, Arai H, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N.

Mol Psychiatry. 2018 Mar;23(3):639-647.

Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect.

Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Sakusabe T, Iwayama Y, Toyota T, Wakuda T, Kikuchi M, Kanahara N, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Hoya S, Aleksic B, Kushima I, Arai H, Takaki M, Hattori K, Kunugi H, Okahisa Y, Ohnuma T, Ozaki N, Someya T, Hashimoto R, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N. Schizophr Bull. 2019 Jun 18;45(4):824-834.

Re-evaluating classical body type theories: genetic correlation between psychiatric disorders and body mass index.

Ikeda M, Tanaka S, Saito T, Ozaki N, Kamatani Y, Iwata N. Psychol Med. 2018 Jul;48(10):1745-1748.