

ポリジェニックリスクスコア、海馬体積および認知機能に基づく統合失調症と双極症の鑑別手法の開発

大井一高

岐阜大学 医学部附属病院 精神科

【研究の背景】

統合失調症と双極症は、共に遺伝率 80% の多因子遺伝を示す精神障害であり、その病態には双方に共通する遺伝素因と疾患特異的な遺伝素因の関与が示唆されている。また、両疾患の臨床的・遺伝的異種性を軽減するための有望な中間表現型として、遺伝素因が関わり双極症と比べて統合失調症で特に強く障害される海馬体積や認知機能が候補として挙げられる。

【目 的】

本研究では、全ゲノムに渡る多数の遺伝子多型を用いて算出したポリジェニックリスクスコア (PRS) と海馬体積および認知機能を用いて、機械学習による統合失調症と双極症の鑑別手法を開発することを目的とする。本目的を達成するために、まず以下の 3 つについて検討した。

- (i) 統合失調症、双極症における皮質下体積変化
- (ii) 知的機能障害と統合失調症、双極症間の因果関係
- (iii) 双極症から統合失調症を区分できる遺伝因子と認知機能の関連

【方 法】

現在遂行中である 2 つのプロジェクト、統合失調症患者、非罹患第一度近親者および健常者を対象とした包括的中間表現型解析研究体制「SNARP: Schizophrenia Non-Affective Relative research Project」および、双極症と統合失調症を対象とした包括的中間表現型解析研究体制「B-SNIP-J: Bipolar & Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes-JAPAN」よりリクルートした被験者を対象とした。

- (i) 3T 頭部 MRI 画像を、解析ソフト Freesurfer を用いて区分した 7 領域の皮質下体積を、統合失調症患者 157 例、双極症患者 51 例および健常者 205 例間で比較
- (ii) 知的機能、統合失調症、双極症の大規模 GWAS 結果を用いて、メンデルのランダム化解析による知的機能障害と統合失調症、双極症間の因果関係の検討
- (iii) 統合失調症 vs 双極症の大規模 GWAS に基づく双極症から統合失調症を区分できる遺伝因子と認知機能の関連を、PRS 解析 (統合失調症患者 130 例および健常者 146 例) および LD score regression 解析 (欧米人大規模データ) にて検討

【結 果】

- (i) 海馬体積は統合失調症、双極症患者共に健常者と比べて低下していたが、扁桃体体積は統合失調症のみ、双極症や健常者と比べて低下していた (Ohi *et al. J Psychiatry Neurosci.* 2021)。
- (ii) 統合失調症と知的機能障害間には、双方向性の因果関係を認めたが、双極症と知的機能障害間には、どちらの方向の因果関係も認めなかった (Ohi *et al. Eur Psychiatry.* 2021)。

(iii) 日本人データおよび欧米人データのどちらを用いても、双極症から統合失調症を区分できる遺伝因子(統合失調症に特異的な遺伝因子)は、知的機能障害と関連していた(日本人データ、Ohi *et al.* *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021)、(欧米人データ、Ohi *et al.* In revision)。

【考 察】

統合失調症と知的機能障害間の因果関係および双極症から統合失調症を区分できる遺伝因子と知的機能障害の相関より、知的機能が統合失調症と双極症の鑑別に有用であることが示唆された。一方、海馬体積は両疾患で低下しているため、両疾患の鑑別には統合失調症で特異的に低下している扁桃体体積が有用である可能性が示唆された。さらに、両疾患の鑑別を試みるためには、統合失調症 PRS と双極症 PRS はある程度相関しているため、双極症から統合失調症を区分できる PRS を組み合わせて遺伝的典型例を抽出することが有用であると考えた。今後、遺伝的 high risk と low risk 群間で、エピジェネティクス、CNV、扁桃体体積、知的機能などを検討していく。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症や双極症は、共に生涯罹患率 1%のありふれた精神疾患でありながら、双極症の躁症状が陽性症状に、うつ症状が陰性症状に類似することから、臨床的に両疾患の鑑別が難しい場合がある。現在の精神科臨床(少なくとも大学病院)において採血、認知機能検査および頭部 MRI 撮像はルーチンで施行している検査である。今後、PRS、認知機能、扁桃体体積を組み合わせ、機械学習を駆使することで、統合失調症と双極症の鑑別手法の開発を試みる。両疾患の鑑別に有用な指標を開発できれば、現在の薬物療法の主体である抗精神病薬や気分安定薬のうち、リチウムなどの気分安定薬は、双極症のみに有効である一方有害事象も多いことから、統合失調症に対する不要な投薬を避け、双極症に対しては確実に投薬できるという薬剤選択にも有用となるであろう。

【参考・引用文献】

Ohi K, Ishibashi M, Torii K, Hashimoto M, Yano Y, Shioiri T. Differences in subcortical brain volumes among schizophrenia patients, bipolar disorder patients and healthy subjects. *J PSYCHIATRY NEUROSCI* 2021 (In press).

Ohi K, Takai K, Kuramitsu A, Sugiyama S, Soda M, Kitaichi K, Shioiri T. Causal Associations of Intelligence with Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Mendelian Randomization Analysis. *EUR PSYCHIATRY* 2021 (In press)

Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri T. Polygenic Risk Scores Differentiating Schizophrenia From Bipolar Disorder Are Associated With Premorbid Intelligence in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects. *INT J NEUROPSYCHOPHARMACOL* 24(7):562-569. 2021