

## リポドミクスとゲノミクスの多層的解析による双極性障害の病態生理解明

池田匡志

藤田医科大学医学部 精神神経科学

### 【研究の背景】

大規模な全ゲノム関連解析(GWAS)は現在までに約 60 個の双極性障害関連遺伝子を報告している。その中には、脂肪酸代謝経路での不飽和化に関わる Fatty acid desaturase (FADS) を規定する FADS 遺伝子が含まれる。他方、リポドミクス解析では $\omega$ -3/ $\omega$ -6 多価不飽和脂肪酸(PUFA)と双極性障害の関連が指摘されており、双極性障害の病態に脂質異常が関与する可能性が示唆されている。

### 【目的】

本研究ではリポドミクス解析にゲノム情報を交えた多層オミクス解析を行い、双極性障害と PUFA の関連/因果関係を明確化することを目的とする。

### 【方法】

我々は 535 名の双極性障害と 107 名の対照者でリポドミクス解析を実施している。本サンプルを用いて、全ゲノム SNP タイピングを実施、PUFA の量的効果を規定する SNP を同定することで、血漿中の PUFA 濃度における SNP の影響を検討した (Quantitative Trait Loci 解析: QTL 解析)。また、Psychiatric Genomics Consortium から双極性障害感受性における関連解析の結果を、さらに UK Biobank から血漿 $\omega$ -3/ $\omega$ -6PUFA の QTL 解析の結果を抽出し、因果関係を検討するメンデルランダム化解析を実施した。

### 【結果】

PUFA の量的効果を検討する QTL 解析においては、血漿中の $\omega$ -3/ $\omega$ -6 PUFA では $\gamma$ -リノレン酸(GLA)とアラキドン酸(AA)以外有意な関連が認められなかった。この GLA と AA の関連は、FADS 遺伝子内の多型に認められ、極めて強い有意性を示した。しかし、それら以外の PUFA の結果は、白人およびアジア人の PUFA QTL 解析で見られた結果( $\omega$ -3/ $\omega$ -6 PUFA のほとんどで FADS 遺伝子多型と関連)とは異なる結果であった。

他方、メンデルランダム化解析において、 $\omega$ -3/ $\omega$ -6PUFA の構成要素と強く関連する SNPs は、双極性障害感受性に対して因果関係にない結果が得られた。

### 【考察】

日本人サンプルを用いた PUFA QTL 解析では、血漿中の一部 PUFA と FADS 遺伝子多型が関連することを示している。しかし、既報との差異を考慮すると、日本人は普段から魚が多い食生活を送っているなど、食事の影響が QTL 結果に影響している可能性を排除出来ない。したがって、他の研究で行われているように、超大規模サンプル(～数万単位)の結果を用いなければ、明確な QTL にある SNPs を同定できない可能性が示唆される。

他方、PUFA と双極性障害のメンデルランダム化解析では、因果関係を見出すことが出来なかった。これは既報の PUFA QTL 解析も、結局は FADS 遺伝子多型のみが極めて強く関連している一方、他の遺伝子内に関連する多型の数が少なく、pleiotropy の可能性を否定出来ない、あるいは単純に偽陰性を示している可能性も考えられる。ここでも、PUFA QTL 解析の正確な結果を必要とし、前述のようにより大規模な QTL 解析の結果が望まれる。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

FADS 遺伝子と双極性障害の関連は GWAS 結果を鑑みると(日本人、白人とも独立して有意に関連している)ほぼ確実である。本研究では、血漿中の PUFA 濃度の多寡が双極性障害に因果関係にあるかどうかを調べる一つの方法論を示したが、現在のところ偽陰性を示している可能性が否定できない。特にバイオマーカーの可能性を考慮して、あるいはサンプル収集の容易さから血漿リポドミクス/QTL を基盤とした解析を実施したわけであるが、今後は脳内にある PUFA を用いた解析も必須であろう。さらに、他の方法も駆使して、メカニズム解明、あるいはバイオマーカーの開発への展開を図ることが必要であり、そうしたより包括的解析を実施して初めて臨床応用が開けると考える。

#### 【参考・引用文献】

M Ikeda et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder, *Mol Psychiatry*. 2018 Mar;23(3):639-647