

双極 I 型・II 型障害と他の精神疾患の相関：cross-disease・population 遺伝的相関解析

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(躁うつ病)の診断は、記述的診断、すなわち症状の有無によりなされており、生物学的基盤はない。特に、双極性障害の下位項目である、I 型双極性障害(BD1)と II 型双極性障害(BD2)は、日常臨床において頻用される診断であるが、この 2 群を区分する症状は、あくまで「躁状態の重症度」であり、診断的妥当性・信頼性は完璧ではない。

日常臨床においては、特に BD2 の診断は困難であり、治療法としても、BD1 に比べ、精神療法などの比重が高いなどの差異が認められ、「BD1 と BD2 は、本当に連続性のある疾患であるのか？」という疑問を感じることが多い。また、他の主要な精神疾患である統合失調症(SCZ)やうつ病(MDD)と双極性障害は、疫学的研究より類縁疾患であると考えられているが、BD1/BD2 とそれら疾患との「共通性」は明確ではない。

他方、近年全ゲノム関連研究(GWAS)がゲノム研究の主体となり、多数の遺伝子多型(SNP)を用いた解析が可能となったことで、ポリジェニック性(膨大な数の関連遺伝子が、小さい効果量の積み重ねで発症に至るとするモデル)を利用した疾患間の「共通性」が検討可能となった。

精神疾患の GWAS を行うコンソーシアムである Psychiatric Genomics Consortium (PGC)は、白人を対象とした BD1/BD2 と SCZ・MDD の関係性を解析し、1)BD1 と BD2 の遺伝的相関(r_g)は 0.85 と最も強い 2)BD1 と SCZ の遺伝的相関($r_g=0.66$)は BD2 と SCZ の遺伝的相関($r_g=0.54$)よりも強い 3)BD2 と MDD の遺伝的相関($r_g=0.66$)は BD1 と MDD の遺伝的相関($r_g=0.34$)よりも強い、ことを報告している(Mullins et al. Nat Genet, 2021)。また SCZ と MDD の遺伝的相関も計算し $r_g=0.32$ であると報告している(Howard et al. Nat Neurosci, 2019)。しかし、これらは一定の合理性は感じるものの、BD1 は「気分の問題が extreme」であり、統合失調症の「精神病性が extreme」とクレペリン指向性の教育を受けてきた我々日本人精神科医にとっては、違和感が払拭出来ないのも事実である。

【目 的】

本研究では、東アジア人のデータとして我々が行ってきた日本人を対象とした精神疾患 GWAS および民族的に近い東アジア人(中国人)精神疾患 GWAS のデータを利用し、上記の病態の関係性を検討し、白人からの結果を追試できるかどうかを確認することを目的とする。

【方 法】

BD1(BD1/対照群=1,480/27,146)、BD2(BD2/対照群=1,380/27,145)、SCZ(SCZ/対照群=1,941/7,408)の GWAS データと、中国人 MDD の GWAS データを用いて、Linkage Disequilibrium スコア回帰解析に基づいて遺伝的相関(r_g)を計算した。

【結 果】

東アジア集団においても BD1 と BD2 との間に強い遺伝的相関が見られた($r_g = 0.64$)。ただし PGC の結果よりも弱い相関

であった。しかし、東アジア集団においてはBD1とSCZ/MDD($r_g = 0.36/r_g = 0.54$)およびBD2とSCZ/MDD($r_g = 0.55/r_g = 0.68$)の間に異なる関係が見られた。特に、東アジア集団においてはBD1とMDDの間の r_g が高く(「気分」スペクトラム)、PGC(白人集団)のBD1がSCZ(「精神病」スペクトラム)に近いという結果と対照的であった。また、東アジア集団においてはBD1とSCZの間の r_g が低く見られたが、BD2とSCZ/MDDの間の r_g はPGCの結果と類似していた。

【考 察】

日本の精神科医はBD1の診断において気分症状、特に躁状態に着目し、患者が躁状態を呈するとBD1と診断し、欧米では幻覚妄想などの精神病症状を認めた場合にBD1と診断する傾向がある可能性がある。実際に我々の保有する日本人集団のデータを参照するとBD1の症例で精神病症状を有するのは30%であるのに対して、欧米ではBD1患者の半分が有するとの報告がある(Azarin et al. *J. Affect. Disord.*, 2006)。そして、東アジア人集団においてBD1とMDDの r_g が高いのはこのことに起因する可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

同じ診断名をつけられた集団においても、「多様な」アサーメントバイアス(異なる文化における異なる診断傾向)による影響のため、見ている集団が異なる可能性があることが示唆された。このことは、遺伝子解析研究だけでなく、その結果が臨床に直結するような臨床研究を実施する際にも認識しておくべき重要な知見である。また、本研究結果からBD1/BD2およびSCZの診断を標準化するには、症候をより重視していくことが一つの鍵になる可能性が示された。

【参考・引用文献】

- Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS *et al.* Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat. Genet.* 2021; 53: 817-829.
- Howard DM, Adams MJ, Clarke TK *et al.* Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat. Neurosci.* 2019; 22: 343-352.
- Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y *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, Takahashi A, Kamatani Y *et al.* Genome-wide association study detected novel susceptibility genes for schizophrenia and shared trans-populations/diseases genetic effect. *Schizophr. Bull.* 2019; 45: 824-834.
- Converge Consortium . Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature* 2015; 523: 588-591.
- Azarin JM, Akiskal H, Hantouche E. The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: Validation in a French National Study of 1090 patients. *J. Affect. Disord.* 2006; 96: 215-223.