

## 双極性障害と非精神疾患や検査値に関する形質との遺伝的相関の検証

岩田 仲生

藤田医科大学 医学部 精神神経科学

### 【研究の背景】

双極症の遺伝率は 60～80%と極めて高く、リスクとなる遺伝子の同定を目指した遺伝子研究が行われてきた。全ゲノム関連解析 (Genome-wide association study: GWAS) では、数千～数万サンプルを解析することにより、小さな効果量のリスク因子が同定されてきており、双極症や統合失調症を始めとする精神疾患で多数の疾患感受性遺伝子の同定がされてきた。一方で、同様に非精神疾患 (身体疾患など) GWAS においても膨大なデータが蓄積されている。

近年では、「疾患」間の遺伝的相関や、「疾患」と臨床検査値データなどで表現される「量的形質」などの遺伝的相関を、GWAS で決定された数万～数十万個の SNPs 全体で検討する方法が開発され、形質間の遺伝的相関を検討することが可能となった。遺伝的相関を検討することは、対象とする疾患の病態解明、治療法の開発の基盤となる。

### 【目 的】

本研究では双極症と多数の非精神疾患あるいは臨床検査の形質との遺伝的相関を検討し、双極症と他の形質の遺伝的共通性を明らかにすることを目的とする。

### 【方 法】

本研究開始までに実施した日本人双極症と日本人の非精神疾患 (40 疾患) と臨床検査データ (量的形質 63 形質) との遺伝的相関解析結果を用いて、ヨーロッパ人データとのメタ解析を行い、双極症と多数の非精神疾患や臨床検査値の形質との遺伝的相関について網羅的に検証を行った。本解析に用いたヨーロッパ人データは既報の Psychiatric Genomics Consortium の双極症 GWAS データとヨーロッパ人の非精神疾患 GWAS 解析データと臨床検査データの GWAS 解析データ (UK Biobank GWAS 解析データ; 最大 377,199 例) である。日本人データとヨーロッパ人データの中で共通する非精神疾患形質 (14 形質) と臨床検査データの形質 (14 形質)、合わせて 28 形質について、LDSC (Linkage Disequilibrium Score Regression: 連鎖不平衡スコア回帰) 解析を行った。その後、日本人データとヨーロッパ人データとのメタ解析を行った。

### 【結 果】

メタ解析の結果、双極症と非精神疾患形質および臨床検査データの形質との遺伝的相関において、Total cholesterol (TC)、High-density-lipoprotein cholesterol (HDL-C)、Low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C)、Smoking behaviors (Age of smoking initiation) が正の相関を示し、有意 ( $P < 0.05$ ) な関連を認めた。Lung cancer、Type 2 diabetes と Body mass index (BMI) が負の相関を示し、有意 ( $P < 0.05$ ) な関連を認めた。最も有意な値を示したのは TC ( $r_g = 0.1267$ ,  $p\text{-value} = 0.0023$ ) であった。

## 【考 察】

双極症患者は、一般集団と比較して心血管疾患や2型糖尿病などの心血管代謝疾患のリスクが高いことが知られている。また BMI や TC や、LDL-C が高いという報告がある<sup>1,2)</sup>。一方で、それらのリスクの上昇は双極症と共通する形質によってもたらされるものなのか、疾患に罹患することによって変化する生活習慣や薬剤による影響によるものかは明らかでない。本解析結果では、双極症と TC 及び LDL-C が正の相関を示し、双極症の形質が脂質異常のリスクを上げるようにも見えるが、HDL-C も正に相関することから、一概に双極症に関連する形質と脂質異常のリスク上昇の関連を理解することはできない。一方で、BMI や Type 2 diabetes は負の相関を示したことから、BMI の上昇や Type 2 diabetes の罹患においては双極症に関連する形質はそれらのリスクを低下させる可能性が示唆された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究が明らかにした結果からは、直接に双極症に関連する形質がどの程度心血管代謝疾患のリスクを上昇させるか、あるいは低下させるかということを説明することはできない。しかし、今後のさらなる遺伝学研究によって、そのリスクの大きさを見積もることができるようになれば、双極症患者の長期予後を含めた治療方針に影響を与える可能性がある。

## 【参考・引用文献】

1. Najar H, Karanti A, Pålsson E, Landén M. Cardiometabolic risk indicators in individuals with bipolar disorders: a replication study. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 Apr 3;15(1):69. doi: 10.1186/s13098-023-01044-7.
2. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, Rosenbaum S, Gaughran F, Lally J, Stubbs B. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry.* 2016 Jun;15(2):166-74.