

双極性障害の新規リスク遺伝子の同定 ～脂質代謝に影響する遺伝子（*FADS*）は双極性障害と関連する～

<論文名>

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

（日本語タイトル：全ゲノム関連研究による 2 個の双極性障害新規感受性および、民族を超えて共通する多因子遺伝性の同定）

研究成果のポイント

- 双極性障害（躁うつ病）の有病率は 1%程度と推測され、ありふれた疾患ですが、その病態生理は完全に解明できていません。
- 本研究では、双極性障害のリスク遺伝子同定を目的に、日本人サンプルでは過去最大規模となる約 3 千人の双極性障害サンプルと、約 6 万人の対照者を用いた全ゲノム関連解析を行いました。
- 日本人サンプルを用いた解析では、コレステロールや不飽和脂肪酸の血中濃度と関連する *FADS* 遺伝子領域に新規リスクを同定しました。
- 脂質代謝に影響する遺伝子が双極性障害のリスクとなりうる事が独立した研究で確認されれば、脂質代謝異常などを介入するなどすることで予防介入法・治療法、あるいは診断分類の開発に繋がる可能性があります。また、その他のリスクとなっている遺伝子でも機能解析をすすめることで、新規薬剤の開発などへの足がかりとなります。

研究成果から得られた上記以外の 2 つの新事実

- ◆ 既に報告されている白人を中心とした結果と、本研究の日本人サンプル結果を結合させた解析では、新たに 1 個の新規領域（*NFIX* 遺伝子）を同定しました。
- ◆ さらに、日本人と白人双極性障害の遺伝的共通性を検討する解析において、白人のリスク効果は、日本人のリスク効果と有意に共通することが確認されました。

「研究の背景」

双極性障害は、躁うつ病という名前でも知られていますが、「気分の波[うつ状態を呈する時期（うつ病エピソード）と、躁状態を呈する時期（躁病エピソード）]」を繰り返すことが最大の特徴の疾患です。その有病率は、民族によって少し異なりますが、おおよそ 100 人に 1-2 人程度と報告されています。つまり、決して稀ではなく、「ありふれた疾患」であるといえます。**双極性障害に罹患すると、個人の生活の質 (QOL) が低下するのみならず、経済的損失も多大であり、**通常は治療を要します。現在行われている治療法は、炭酸リチウムや新規抗精神病薬などの気分安定薬を用いる薬物療法が主体ですが、再発率が高いなどまだまだ根本的治療とは言えない状況が続いています。

他方、**疫学的研究（双生児・家系研究など）の結果から、発症には、遺伝的要因がかなりの割合で関与することがわかっていますが、詳細な原因は未だ不明です。**従って、早急な原因・リスクの解明を行い、それに基づく根本的治療の開発が望まれています。

現在までに、遺伝的リスクを検討するべく、多くの研究がなされてきました。最近では、各個人に存在する全ゲノム上の多数の遺伝子多型（例えば 50~100 万個の一塩基多型 (SNP) ^{注1}）を用いて、個々の遺伝子多型がどの程度疾患に寄与するかを検討する全ゲノム関連解析 (GWAS と言います。Genome-Wide Association Study) ^{注2}が主流となっています。双極性障害では、2007 年より小規模ながら全ゲノム関連解析が報告され始め、2011 年には、GWAS コンソーシアムである Psychiatric Genomics Consortium (PGC) Bipolar Disorder Working Group が、1 万 6 千近くのサンプル数を用いた論文を *Nature Genetics* 誌に掲載しています (Sklar 2011, Nat Genet)。これら既報の結果を合わせると、現在 18 領域が有意と報告されています (2016/12/17 現在 : GWAS Catalog データベースで、 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、Bipolar disorder/Bipolar I disorder で filter と、Hou et al, 2016, Hum Mol Genet)。ただし、日本人を対象とした解析では、他の報告よりも極めて小規模のサンプルのため、一つもリスクは同定されていません (Hattori et al. 2009, Am J Med Genet)。

従って、今後も双極性障害のリスク同定のためには、サンプル数を拡張していく必要があり、かつ遺伝的に均一な日本人サンプルを用いることは極めて重要であるといえます。

「研究の手法と成果の概要」

本研究では、藤田保健衛生大学を中心に、全国の大学・施設が参画するコンソーシアムである advanced COSMO (Collaborative Study of Mood Disorders) と共同で双極性障害のサンプルが収集されました。また、対照となるサンプルは、理化学研究所が参画する BioBank Japan の結果を用いています。最終的に対象となったサンプル数は、2,964 名の双極性障害と、61,887 名の対照者です。これらのサンプルを用い、全ゲノム上を網羅する一塩基多型 (SNP) を約 90 万個決定し、**全ゲノム関連解析**を行いました。

1) 日本人サンプルのみを用いた結果

本サンプルを用いた解析では、**唯一 11 番染色体の *FADS* 遺伝子領域に有意な関連を同定しました (図 1、2)。**本領域との関連は、既報にないものであり、**世界で初めての双極性障害のリスク遺伝子**として同定されました。この ***FADS* 遺伝子群の多型は、他の報告によると、コレステロールや中性脂肪、魚などに含**

まれる ω 3 不飽和脂肪酸 (PUFA)、べにばな油などに含まれる ω 6 PUFA など、脂質に関連する物質の血中濃度と強く関連することが分かっています。

本結果を解釈するにあたり、以前より、双極性障害と脂質代謝異常との関連は、疫学的研究から指摘されていることを強調して置かなければなりません。例えば、脂質代謝異常の有病率は、双極性障害患者の方が一般集団よりも高いことが知られています。本結果と合わせて考えると、双極性障害と脂質代謝(異常)は、少なくとも関連があり、遺伝的なリスクとして共通していることも考えられます。

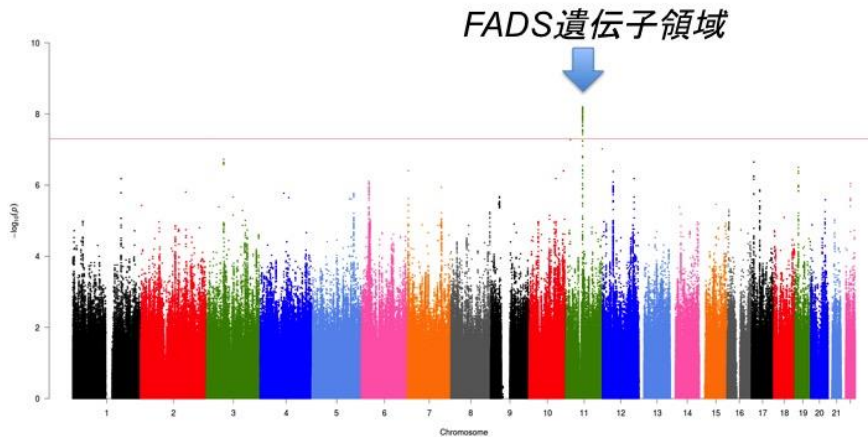


図1 双極性障害 GWAS の結果 (日本人サンプルのみ)

マンハッタンプロットと呼びます。横軸に遺伝子多型を染色体順に、縦軸に関連性の指標を示す P 値の $-\log_{10}$ をプロットしています。関連性が高い相互作用は摩天楼のように高い場所にプロットされます。多くの SNP を解析する本研究のような解析では、全体を俯瞰するために有用であり、よく用いられる表示法です。有意といえる P 値の閾値は、 5×10^{-8} 以下を設定しており、赤い線より上になれば有意であると言えます。唯一、11 番染色体の SNP (FADS 遺伝子近傍の領域：図2) が有意となっています。

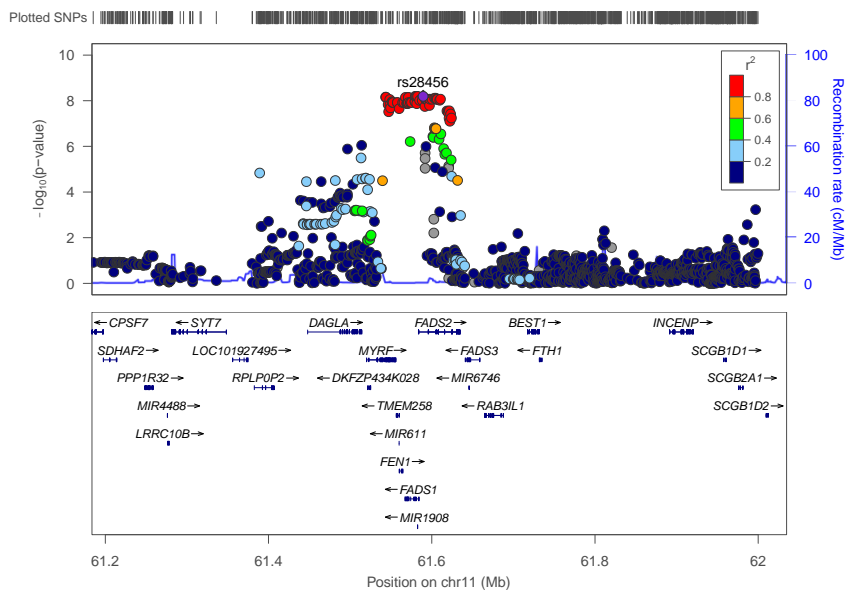


図2 FADS 遺伝子近傍の SNP との関連性の詳細

有意となった相互作用の詳細を示しています。プロットは、図1と同様の形式で示しています。

「研究成果の意義」

今回の研究成果により、新規遺伝子領域を含む双極性障害リスク遺伝子が同定されました。しかし、個々の遺伝子が双極性障害に及ぼす効果の大きさは極めて小さいものであり、すぐに診断に実用できたりするものではありません。しかし、これらの関連遺伝子を丹念に調べることで、双極性障害が発症する一因を解明することが期待できます。

1) 脂質代謝異常と双極性障害について

本研究を進め、仮に因果関係（脂質代謝異常が双極性障害の原因となっていることなど）が解明できれば、脂質代謝に関して、食事など介入することなどで、双極性障害発症に対して予防的介入を行うことが出来る可能性があります。また、現在行われている治療においても、脂質代謝に介入することが有用であるかもしれないなど、新規の治療法として役立つ可能性もあります。また、脂質代謝異常を基盤とする双極性障害（例えば前述の脂質「介入」有効群など）が抽出可能となれば、新たな診断分類が開発される可能性があります。

注1： 遺伝情報は塩基と呼ばれる4種類の化学物質の配列で記録されているが、突然変異が生じた結果、集団の1%以上の頻度で見られる塩基の置換。多くのSNPは機能的意義を持たないが、アミノ酸をコードする領域や、発現などに影響する領域のSNPは、機能に変化を起こすことがある。

注2： DNAマイクロアレイ（小さい基盤の上に、多くのDNAを配置したもの。ゲノム中の多くの遺伝子の発現量や多型などを効率よく調べることを目的に開発された）を用い、50-100万個の一塩基多型を検出し、症例と対照を比較することで、関連する一塩基多型（およびその近傍の遺伝子）を同定する方法

研究成果から得られた2つの新事実

2) 白人を中心とした結果を結合させた結果

前述の PGC Bipolar Disorder Working Group は、結果の一部を公表しており、このデータと、本研究の日本人サンプルを結合させた解析を行いました（メタ解析といいます）。その結果、FADS 遺伝子領域に加え、*NFIX* 遺伝子近傍にも新規なリスク領域を同定しました。さらに、3個の既報の領域（*TRANK1*、*MAD1L1*、*ODZ4*）の関連を支持する結果が得られました（図3）

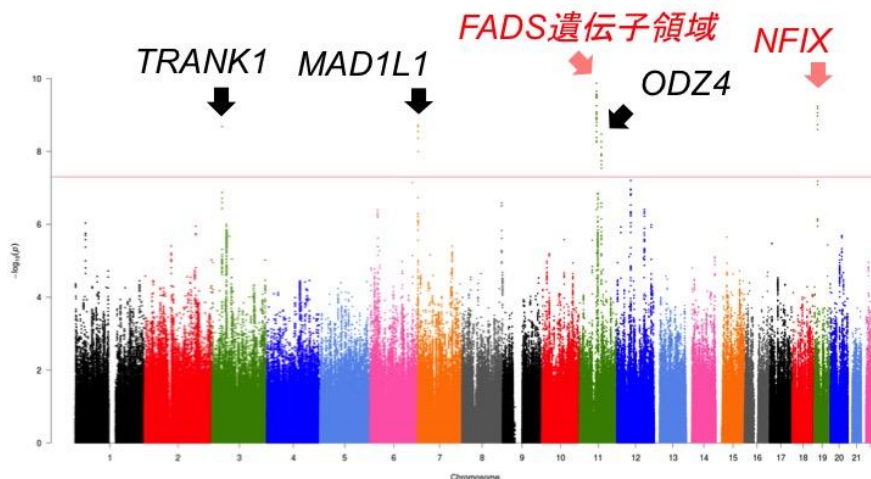


図3 双極性障害 GWAS の結果（日本人サンプル+白人サンプル）

図1と同様の形式で示しています。赤は、今回新規に同定できた遺伝子（FADS 遺伝子領域、NFIX）です。

3) 日本人と白人を中心とした双極性障害のリスク効果の共通性の検討

上述で行っている解析は、遺伝子多型（SNP）単位の解析であり、個々のリスクについて検討する方法論です。それとは別に、数多くの SNP を用いて、相加的に遺伝子の疾患に対する寄与を検討する解析があります（Risk Profile Score 解析・遺伝的相関解析といいます）。ここでのリスク SNP は、確定的リスクを示すもののみで解析せず、「SNP のすべて」、あるいは「SNP の一部（例えば、 $P < 0.5$ という決して有意ではない SNP という意味です）」を含んで解析することで、全体として「日本人双極性障害と、白人を中心とした双極性障害（PGC のサンプル）」のリスク効果が共通しているかを検討することが出来ます。本研究でも、Risk Profile Score 解析と遺伝的相関解析と言われる解析を行いました。まず、Risk Profile Score 解析の方法ですが、2個のデータセット（この場合、日本人と、PGC のサンプル）で、一方の関連解析から定義した「リスクとなりうる（この場合、確定的なリスクでないことは前述の通りです）」SNP の選出をまず行います。次に、その選出された SNP を用い、もう一方サンプルセットの症例・対照全てのサンプルにおける遺伝的スコアを計算し、「症例のスコア」が「対照者のスコア」よりも高ければ、遺伝的に共通していることを推測できる、という論理です。本研究でも、PGC の「リスク」をもとに算出された遺伝的スコアは、日本人の双極性障害が対照者よりも有意に高いことが同定されました。さらに、最近開発された方法により、遺伝的相関も検討しました。これは、すべての SNP が示す効果量（例えばオッズ比）の相関を総和的に検討する方法です。すなわち、日本人、PGC の効果量を比較する

ことによって、相関係数に類似する指標を算出します。その結果、相関係数が 0.7 とかなり高い値で日本人・PGC が相関していることが判明しました。この値は、既報のリウマチや 2 型糖尿病のアジア人-白人の相関がおおよそ 0.5~0.6 程度であったことから、双極性障害では、それらの疾患よりも遺伝的相関が高いことが判明しました。

「研究成果の意義」

2、3) 白人を中心とする結果とのメタ解析・比較

白人のデータを結合することで、サンプル数が拡大され、新規のリスクである *NFIX* 遺伝子を同定することが出来ました。この遺伝子の機能は発現に重要な役割を果たすことが知られていますが、双極性障害発症における役割は不明です。今後も機能解析をすすめることで、リスク分子をターゲットとした独自の作用機序を持つ新規薬剤の開発などが期待されます。

また、遺伝的共通性を日本人-白人双極性障害で検出することができました。このことはすぐに診断などに役立つものではありませんが、遺伝学的に民族を超えた共通性を検討することは診断の妥当性を間接的に証明したり、あるいは共通しない部分が民族独自のリスクになりうる可能性を提案したり極めて重要な解析です。また、このような総和的な解析は、新たな診断分類の基盤になる可能性もあります。ただし、そもそもの遺伝学的背景が異なるため、一筋縄では行きませんが、今後も推進していく必要があります。