

臨床トピックス

精神疾患ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の 成果とその臨床応用

池田 匡志*

要 旨

精神疾患のゲノム研究の進展は著しく、統合失調症のゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS) では約 300 個の感受性遺伝子を同定するなど、「基礎研究」としては十分な成果を上げている。しかし、その遺伝子多型の持つ疾患への効果の大きさ (effect size) は極めて小さいことから、臨床応用は限定的であることも事実である。そのため、こうした遺伝子多型を相加的に考えるポリジェニックモデルに基づく解析、例えば Polygenic Risk Score (PRS) が考案され、リサーチトレンドになっている。

本総説では、このような精神疾患の GWAS 研究を説明・総括するとともに、臨床的な観点から現時点での結果を概説したい。

I. はじめに

精神疾患、特に統合失調症や双極性障害における「高い遺伝的要因の寄与」は、遺伝疫学的研究から古くから知られてきた。例えば、一卵性双生児の一人が統合失調症であれば、もう一人の診断が一致する確率は 50%、二卵性双生児の場合は 20% 弱と知られている。つまり、環境がほぼ同じであ

ろう双生児が一卵性 (ゲノム情報 100% 一致) と二卵性 (50% 一致) の違いでこれほど一致率が異なることは、遺伝的要因の違いに起因すると考えられる。さらに家系研究やコホート研究の成果も踏まえ、「表現型において遺伝と環境の相対的な影響力」を表す遺伝率が計算されるが、統合失調症や双極性障害では 80%、うつ病では 40% と精神疾患の中でも多様な遺伝的寄与があることが判明している。

したがって、遺伝的要因が大なり小なり、すべての精神疾患に関与することは確実であり、かつメンデル型遺伝様式を示さないことも自明であるため、ゲノム研究、特に関連解析を用いた方法論が主流となっている。そのうち、全ゲノム上の 50-100 万個の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism : SNP) を決定して関連解析を行う「ゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study : GWAS)」は、精神疾患感受性遺伝子同定に多大な貢献を果たしてきた。

本稿では、精神疾患の GWAS の概説を行うとともに、最近のリサーチトレンドであるポリジェニックモデルに基づく解析結果を紹介し、それらの臨床的解釈を概説する。

II. GWAS とは

遺伝子関連解析を簡単に定義すると、SNP の頻度 (wild type/mutant type) を「マーカー」として (機能的意義はなくても良い)、疾患と対照者のそれを比較し、関連性を検討する。すなわち、タバコと肺がんのリスクを推測する「2x2 表」をイメー

— Key words —

統合失調症, 一塩基多型, ポリジェニックリスクスコア

* Masashi Ikeda : 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 教授

ジできる。GWASは「SNP頻度の2x2表」が50-100万個あって、全ゲノムをカバーするというものである。ちなみにSNPは多型であるので、ある集団において、そのmutant typeが1%以上(50%未満)あるものを言うが、このような「頻度の高い」遺伝子配列の違いは、精神疾患に寄与するとすればそのeffect sizeは小さいと想定される。

実際、2010年以前に行われていた遺伝子関連解析は、サンプル数が小さいために偽陽性も偽陰性も起こしやすく、追試の再現性が全く取れない状態が続いていた。例えば、ある論文で、「あるSNP“A”が統合失調症と有意に関連した」と報告すると、すぐに追試研究がなされるが、「有意性の再現」が取れないことがほとんどであった。そのため、一時期は遺伝子研究の評価は著しく低く扱われていた。しかし、1)候補遺伝子を設定せずに実施可能であること、2)GWASのコストが十分に許容できるものとなり、さらに3)厳しい有意水準(genome-wide有意水準： $P < 5 \times 10^{-8}$)を用いたことにより、「生物学的仮説をおかない解析」を、「十分なサンプル数」で、「再現性が一定程度取れるようになった」ことから、信頼に値する方法との評価が得られるようになった。

Ⅲ. 精神疾患のGWAS

精神疾患のGWASは、2010年前後から数多く報告されるようになった。当初から成功裏に終わっているわけではないが、世界中から「結果」が集約されるPsychiatric Genomics Consortium (PGC: <https://pgc.unc.edu/>)を中心に、GWASによる実り多い結果が報告され続けている。

現在、PGCでは統合失調症で3本、双極性障害で3本、うつ病でも2本の主要論文が報告されている。統合失調症の最新の結果では、統合失調症76,755人と、243,649人の対照サンプルを用いた解析で、約300の統合失調症感受性遺伝子を報告している¹⁾。双極性障害では、41,917人の双極性障害と、371,549人の対照サンプルを用いて、60個近くの感受性遺伝子を同定²⁾、また、うつ病では807,553人という膨大なサンプル数で(246,363人のうつ病と561,190人の対照サンプル)³⁾、102

個の有意な領域を報告した。これらの結果の解釈で最も重要なことは、有意なSNPsが持つeffect size(オッズ比)の平均値は1.02-1.07であったことであり、前述の如く、「極めて小さい」ことが証明されたわけである。

このことは、個々のSNPsだけでは疾患発症に対する寄与は小さく、すなわち、診断に応用できないことを意味する。したがって、GWASで同定された「有意なSNPs」を対象とするだけでは、臨床におけるGWAS結果の有用性は否定的であると捉えるべきである。

また、これら有意なSNPsは、「機能的にどのように疾患に寄与しているのか」、という疑問に直接答えるようなものはほとんどない。換言すると、これら疾患感受性SNPsは、あくまでマーカーであり、機能的意義を持つ「真の感受性多型」を代表する形で有意となっていることに留意が必要である。とはいえ、この有意な感受性SNPsの近傍に位置する(「代表」している領域=連鎖不平衡にある領域の)遺伝子は、病態と関連する蓋然性は高いわけであり、そのためゲノム創薬の基盤となりうる結果であることは確かである。

その中で、少し例外的なものは、我々が同定した双極性障害と関連するFatty acid desaturase (FADS) 1/2/3遺伝子の多型である⁴⁾。FADSは $\omega 3/6$ 不飽和脂肪酸(PUFA)の代謝酵素であり、 $\omega 3$ ではDHA/EPAへ、 $\omega 6$ ではアラキドン酸へ至るカスケードで重要な役割を果たしている。そして双極性障害の「リスク」となっているアレルは(そのアレルを持つ割合が双極性障害患者で多い)、FADSの発現を低下させ、その結果DHA/EPA、アラキドン酸の血中濃度が低下している。それ以外にも総コレステロールや中性脂肪など多くの脂質の血中濃度とも関連することも分かっている有名な多型である。このことから、*Fads1/2*のダブルノックアウトマウスを作成し(マウスは*Fads3*はない)、行動を観察したところ、1)オスのマウスでは周期的に行動が増加する傾向(躁状態を想定)が、2)主にメスのマウスで行動が低下する傾向(うつ状態を想定)が観察され、さらに3)DHAがメスのうつ状態を改善することを報告し

た⁵⁾。これらはあくまで *Fads* 遺伝子ノックアウトマウスが双極性障害のモデル動物となりうることを示しているが、メカニズム解明までは至っていない。今後、どの分子が影響して双極性障害の「原因」となっているのかを探索する必要がある。

他方、臨床的に ω 3 PUFA (DHA/EPA) を add-on する治療が双極性障害に有用である可能性は古くから指摘されていた。これは DHA/EPA が抗炎症作用を示すことなどが理由であるが、個々の解析では様々な結果である一方、メタ解析⁶⁾では DHA/EPA の add-on 治療は有意な改善を示している。Effect size は大きくないが (Standardized Mean Difference : SMD = -0.5)、我々が示した感受性多型のアレルの有無により治療効果が異なる可能性もあり、今後はアレルベースの介入試験 (e.g. アレルの違いによって、 ω 3PUFA 介入の反応性が異なることを想定した介入試験) を行うなど、さらなる臨床研究の工夫が必要である。

IV. Polygenic モデルを利用した解析

前述のように、個々の SNPs はその effect size の小ささから、診断に直接結びつくものではない。しかし、「それらが複数組み合わせられた場合に発症リスクが上がるのではないか?」、あるいは「“足し算”をすれば effect size が大きくなるのではないか?」と思いつくのが自然であろう。そのように考えることが polygenic モデルの解釈のベースであり、「多数の小さい effect size を持つリスク遺伝子が相加的に寄与する」というモデルと換言できる。すなわち、足し算的に感受性 SNPs を捉えることで、「総体としてリスク」を評価する。

このモデルを利用した方法として、Polygenic Risk Score (PRS) が代表的である。PRS は数万もの“リスク”アレルの情報を統合することによってその効果を単一の定量的指標とし、疾患の“リスク”をより正確に推定するものである (リスクに“をつけているのは、有意でない SNP も解析対象となるからである。すなわち、オッズ比がぴったり 1 以外のものであれば effect size の方向性から”リスク”アレルは定義でき、それをもとにスコアを算出する)。具体的には、PRS では参照データ

の関連性の結果を利用し (例えば統合失調症の GWAS。もちろんその他なんでもよい)、自分たちが検定したいサンプル (ターゲットサンプルという) における「統合失調症スコア」を計算、対照群に比し、そのスコアが高いかどうかを検討することが基本的な解析法である。

統合失調症の PRS 解析では、ターゲットサンプル統合失調症患者群の「統合失調症スコア」が、対照群と比較して有意に高いことが示されている。さらに、PRS が疾患に寄与する率はおおよそ 15% (Nagelkerke R^2)^{*} とそこそこの値を示している。※モデルの当てはまりなどを見る指標

もちろん、現時点では直ちに臨床に応用可能なほどの十分な精度ではないが、参照する GWAS が正確になればなるほど今後も精度向上が期待できる。しかし結果の解釈で注意が必要なのは、個人のリスクに関しては述べていないことにある。つまり、本解析はターゲットが case-control での解析であり、ある意味チャンピオンデータセットだからである (すなわち、ターゲットサンプルが例えば統合失調症 : 正常対照者 = 1 : 1 などのデータである。この場合サンプル内の“症例”の割合は 50%)。

他方、PRS の究極の目標は「一般集団から精神疾患をスクリーニングする」ことにある。その仮説を検証するため、電子カルテ情報を用いて一般コホートサンプルを対象とした研究もなされている。本研究では (本コホートにおける有病率は 0.5%)、症例—対照は全く考えず、スコア順に並べていき、その下位 10% の統合失調症スコアのサンプル (統合失調症スコアが低い人) と、上位 10% のサンプル (統合失調症スコアが高い人) 中の統合失調症の有病率を比べている。その結果、下位 10% のサンプルにおける統合失調症の有病率 0.2% に対して、上位 10% のサンプルは 1% であり、上位 10% 群では有意に有病率が高いことが示された (オッズ比 ~ 5)。しかし、上位 10% 群であったとしても、逆を言えば 99% が非統合失調症であったという事実は、スクリーニングに適さないことを意味する⁷⁾。

さらに臨床的に一歩進んで、at-risk mental

state（精神病へ移行するリスクが高い一群。30%が統合失調症を始めとした精神病性障害へ移行すると報告されている）においても、その移行リスクをPRSで探し出せないかを検討する研究が行われているが⁸⁾、ここでも分離能は十分ではない。つまりARMS患者にPRSを施行すれば、そのリスクが見出されるわけではないことが示されている。

このように、結局は有病率など（統合失調症では1%、ARMSでは30%の移行確率かつ疾患の異質性が高い）に依存するため、PRSを臨床応用するには、診断目的ではなく。薬の反応性や、診断の下位分類など、さらなる工夫を行なう必要がある⁹⁾。

おわりに

GWASは多くの疾患の感受性遺伝子同定を可能にし、医学の進展をもたらしている。精神疾患もその恩恵を享受していると言えるが、GWASの結果、単体では臨床応用に結びつかない。またメカニズムの同定や、診療に活かすためのPRSの活用法の模索など、臨床応用に向けた問題は山積している。特にPRSによる精神疾患の「事前リスク推定」は、前述の方法論的な限界はもちろん、倫理的観点、予防的観点から難しい問題を包含している一方、病型分類や薬の反応性といった、まさに診療指針を与える可能性は秘めている。

本総説では、精神疾患を中心にPRSの説明を行ったが、精神疾患以外での成果も特筆される。とくに生活習慣病への展開など、環境要因を変化させることで発症を予防できる可能性のある疾患群へ重要な情報を与える。近い将来、消費者直結型遺伝子検査会社が提供する「疾患のPRS」を患者から医師へ提示され、その結果をもとに生活指導や検査、治療を行う時代が来てもおかしくない状態である。そのため、ゲノムを専門としない医師においても知識のアップデートが必要であり、ぜひこのような解析法に興味を持っていただければ幸いである。

利益相反

著者は遺伝子検査会社ジェノニクス株式会社の代表取締役社長を兼務している。また、以下の製薬会社から公演謝礼を受けている：VIATRIS・Meiji Seika ファルマ・大塚製薬・住友ファーマ・武田製薬・ルンドベック・持田製薬・ヤンセンファーマ・田辺三菱製薬・MSD 製薬・吉富薬品

文 献

- 1) Trubetsky V et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022 ; 604 : 502-508.
- 2) Mullins N 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.
- 3) Howard DM 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.
- 4) Ikeda M, 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.
- 5) Yamamoto H et al. GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice. *Mol Psychiatry*. 2023.
- 6) Kishi T et al. Omega-3 fatty acids for treating residual depressive symptoms in adult patients with bipolar disorder : A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2021 ; 23 : 730-731.
- 7) Zheutlin AB et al. Penetrance and pleiotropy of polygenic risk scores for schizophrenia in 106,160 patients across four health care systems. *Am J Psychiatry*. 2019 ; 176 : 846-855.
- 8) Tavares V et al. Prediction of transition to psychosis from an at-risk mental state using structural neuroimaging, genetic, and environmental data. *Front Psychiatry*. 2022 ; 13 : 1086038.
- 9) Ikeda M et al. Polygenic risk score as clinical utility in psychiatry : a clinical viewpoint. *J Hum Genet*. 2021 ; 66 : 53-60.