

特集 2 精神科領域の個別化医療の実現可能性とバイオバンクの活用**3. ゲノム情報を利用した精神疾患の個別化医療**

池田 匡志*

抄録：ゲノム医科学の進展により精神疾患を含む複雑疾患の関連遺伝子同定が相次いでいる。その中で判明した重要な事実、頻度の高い一塩基多型 (SNP) が持つ個々の効果の大きさはきわめて小さい、逆に効果が大きいバリエーションはきわめてまれということである。これらが指し示すことは、有意に関連する SNP やバリエーションを同定するためには、大規模なサンプルが必要となるということにほかならない。

このため、研究の中でサンプル数を拡大する努力は必須であり、遺伝子研究コンソーシアムにサンプルを集約すること、あるいはバイオバンクなどで収集されているコホートサンプルの全ゲノム関連研究 (GWAS)、全エクソン・全ゲノムシーケンス研究 (WES/WGS) の結果を利用することのメリットは大きい。本稿では、精神疾患の病態解明に向けて、どのような研究・解析が実施されているのかについて、遺伝子研究コンソーシアム・バイオバンクの重要性に触れながら、個別化医療という観点を折り込みながら概説していきたい。

日本生物学的精神医学会誌 32 (2) : 85-88, 2021

Key words : personalized medicine, genomic medicine, biobank, genome-wide association study, psychiatric disorders

はじめに

ゲノム医科学の進展により判明した事実、精神疾患を含む複雑疾患と関連する遺伝子多型の持つ効果はきわめて小さい、あるいは効果が大きい遺伝子変異はきわめてまれであるということである。例えば一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) は頻度が高いものであるが (通常民族内で 1% 以上)、統合失調症での感受性としての effect size は平均 1.07¹⁰⁾、双極性障害でも同様⁷⁾、大うつ病性障害に至っては 1.02 ときわめてわずかなものである¹⁾。また、病的バリエーションが精神疾患と強く関連することも事実であり、22q11.2 欠失症候群をはじめとしたコピー数バリエーション (copy number variant : CNV) や⁵⁾、一塩基バリエーション (single nucleotide variant : SNV)¹¹⁾ が高いオッズ比で関連するが、その頻度はきわめてまれである (そもそも解析の対象を 1% 以下に絞って行うことが通常であることから自明である)。

これらを考え合わせると、解析方法の改良など、テクニカルなことももちろんではあるが、結局のところ、解析を行うにあたってもっとも重要となってくることは、いかに大規模サンプルを用いるか、にかかっている。

しかし、個々の研究室が主体となって行われる遺伝子研究では、大規模サンプル数を収集し、それをタイピングするとなると、例えばコントロールだけでも莫大な費用がかかることとなり、かなり制限がかかるといってもよい。その問題を解決するためのキーとなってくるのが、コンソーシアムとして世界中からサンプルを集約することと、バイオバンクのデータを利用することとなるであろう。

本稿では、特に全ゲノム関連研究 (genome-wide association study : GWAS) を中心とした現状を把握しながら、個別化医療をめざしたバイオバンクの活用を考察していく。

Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine

* 藤田医科大学医学部精神神経科学 (〒470-1192 愛知県豊明市掛樹町田楽ヶ窪 1-98) Masashi Ikeda : Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine. 1-98, Kutsukakecho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

【池田 匡志 E-mail : ikeda-ma@fujita-hu.ac.jp】

1. 精神疾患のゲノム研究の現状

精神疾患の GWAS 研究は、そのサンプル数の多さから whole exome sequencing (WES) の結果よりも現状のところ fruitful なものとなっている。特に統合失調症は、その感受性遺伝子の数からもずば抜けて成功していると言っても過言ではない。ちなみに、統合失調症では 270 領域¹⁰⁾、双極性障害では 64 領域⁷⁾、うつ病は 102 領域¹⁾ が GWAS での有意水準 (ゲノムワイド有意水準: 5×10^{-8}) を下回る関連を見いだしている。

これらは Psychiatric genomics consortium (PGC) というコンソーシアムが主体となって行った成果である。この PGC は、世界の研究室が行っている GWAS の結果を集合させ、サンプル数拡大をめざすために創設されたコンソーシアムであり、36 カ国から 800 名以上の研究者が参画し、40 万人以上のサンプルデータが集約されている。9 個の疾患ワーキンググループ (統合失調症、双極性障害、うつ病、不安症、自閉スペクトラム症 [autism spectrum disorder: ASD] など) と CNV, Cross-Disorder, Pathway 解析など複数のグループが活動しており (URL: <http://www.med.unc.edu/pgc/>)、[global collaboration を増強し、精神疾患の生物学的、臨床的、治療的に有意義な遺伝的発見を促進すること] を目的としている。

PGC は自らを「精神医学史上、最大でイノベティブで、かつ生産性の高い試み」と謳っているとおり、印象的な結果を出し続けている。個々の研究室・グループで行っていた「GWAS 時代」では、せいぜい 10 数領域の有意な関連を得るのが精一杯であったが (その理由は前述の通り effect size が小さいため、これらが集められるサンプル数が限定されているから)、PGC は 1 桁あるいは 2 桁多いイメージであり、例えば統合失調症であれば、最初の 7 領域 (9,394 cases vs 12,462 controls の GWAS と 8,442 cases vs 21,397 controls の追試サンプル)⁹⁾ から始まり、108 領域 (34,241 cases vs 45,694 controls と 1,235 trio の GWAS と 1,513 cases vs 66,236 controls の追試サンプル)¹⁰⁾ を経て、現在の 270 領域 (69,390 cases vs 94,015 controls の GWAS と 1,979 cases vs 142,627 controls の追試サンプル)⁸⁾ に拡大されていることから明白であろう。

このように、個々の研究室・グループの「個の業績」を後回しにし、同じ精神疾患を研究する集団として一丸となってサンプル数拡大をめざす方向性は、他の分野のコンソーシアムからも高く評価され

ており、その結果精神疾患の感受性遺伝子同定につながっているといえる。

2. 基盤情報としてのバイオバンク

バイオバンクは住民バンクと患者バンクに分けられ、それぞれメリット・デメリットがある。前者の代表は、東北メディカルメガバンク (Tohoku Medical Megabank: ToMMo; <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/tommo>) や UK Biobank (<https://www.ukbiobank.ac.uk/>) であり、後者の代表は BioBank Japan (BBJ; <https://biobankjp.org/>) であるが、これらの例はいずれも全ゲノム SNP 情報や、WES/whole genome sequence (WGS) の情報を公開 (制限公開) している。

住民コホートの場合、医療情報を具備していることが多いため、ターゲットとなる症例を抽出することができれば GWAS など解析を行うことが可能であるが、例えば統合失調症ではその有病率が 1% 程度であることを考えると、検出力が低くなることは覚悟しなければならない。

では、患者バンクを利用することはどうであろうか? 例えば BBJ では、51 疾患 (2020 年 8 月) が収集されているが、これらを「disease control」として自前のサンプル (例えば統合失調症) の対照サンプル (BBJ には統合失調症は収集されていない) として用いることができる。すなわち、統合失調症の有病率の低さを利用し、disease control が精神科的に診断されていない状況であっても、疫学的に関連 (例えば統合失調症における関節リウマチの有病率は一般集団のそれより低いなど) がないならば、disease control のなかには 1% 程度の統合失調症が含まれることになるデメリットはあるものの、その「エラー」を超えたサンプル数があれば、むしろ検出力が高くなると期待される。

実際、BBJ はこの戦略で disease control のサンプル数を増やすことにより全体の検出力を上げ、多数の疾患における関連遺伝子同定に成功している。例えば、筆者らの統合失調症 (1,940 名 双極性障害 vs 7,408 名 BBJ の disease control を用いた GWAS および 4,071 名 双極性障害 vs 54,479 名 BBJ の disease control を用いた追試) と双極性障害 (2,964 名 双極性障害 vs 61,887 名 BBJ の disease control) の GWAS においても、同様の戦略でそれぞれ 3 領域⁴⁾、1 領域³⁾ の新規日本人関連遺伝子同定を報告している。

このように、ゲノム情報を具備したバイオバンク

は、個別の遺伝子研究に利用可能な基盤情報としての役割を果たしており、コストを抑えた効率的な利用が期待できる。

3. 個別化医療に向かうために

個別化医療を行うためのブレークスルーを見いだすことは、遺伝子解析、特に関連解析からのみでは困難であることは残念ながら正しいらしい。もちろん、polygenic risk score を利用するなど、新たな統計解析方法が期待されてはいるが、少なくともすぐに臨床応用することは難しいであろう²⁾。したがって、地道に疾患感受性遺伝子を探す努力を行うことを継続することが必要である。

しかし、前述のとおり、GWAS を始めとした遺伝子研究は、パワーゲームの様相が強くなっており、いかにサンプル数を確保した解析を完遂させるかが最重要事項となっている。そのため、PGC のような個を捨てたコンソーシアムや、バイオバンクの情報を利用することのメリットは大きい。特にバイオバンクは、自分が解析したい民族（筆者らでいえば日本人）のデータを利用することが遺伝学的に重要であるため⁶⁾、日本人における個別化医療を確立するためには、日本からエビデンスを創出する必要がある。

我々日本人研究者は ToMMo や BBJ が利用できる環境にあることは大変有利な状況にある。そのアドバンテージを活かす解析を行うことがバイオバンクにかけた経費に報いることであり、今後もそうした成果が望まれる。

本論文に関し、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al (2019) Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*, 22 (3) : 343-352.
- 2) Ikeda M, Saito T, Kanazawa T, et al (2021) Polygenic risk score as clinical utility in psychiatry : a clinical viewpoint. *J Hum Genet*, 66 (1) : 53-60.
- 3) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al (2018) A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 23 (3) : 639-647.
- 4) Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al (2019) Genome-wide association study detected novel susceptibility Genes for Schizophrenia and shared trans-populations : Diseases genetic effect. *Schizophr Bull*, 45 (4) : 824-834.
- 5) Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al (2017) High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*, 22 (3) : 430-440.
- 6) Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, et al (2019) Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*, 51 (4) : 584-591.
- 7) Niamh M, Forstner A and O'Connell K (2020) Genome-wide association study of over 40,000 bipolar disorder cases provides novel biological insights. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.20187054>.
- 8) Ripke S, Walters J, O'Donovan M, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2020) Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>.
- 9) Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43 (10) : 969-976.
- 10) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 (7510) : 421-427.
- 11) Singh T, Walters JTR, Johnstone M, et al (2017) The contribution of rare variants to risk of schizophrenia in individuals with and without intellectual disability. *Nat Genet*, 49 (8) : 1167-1173.

■ ABSTRACT

Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine

Masashi Ikeda

Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine

Progress in genomic medicine has provided novel insight of susceptibility genes for complex disorders, including psychiatric disorders. These results revealed the fact that the effect size of the “associated” single nucleotide polymorphisms (SNPs) is small, as well as that the variants with large effect size are rare. This indicates that a very large number of subjects will be required to detect significant SNPs or variants.

Taken these into account, the author reviewed the recent findings of psychiatric genomics and introduced the importance of collaborative effort for generating the large “sample size” or “secondary use” of biobank resources (data from genome-wide association studies, whole exome/genome sequencing analysis) , aiming to establish the personalized medicine.

COI : No potential conflicts of interest were disclosed

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (2) : 85-88, 2021)
