

特集 1 本邦における Psychiatric Genetics 研究と現在と未来—我々が向かう方向—

2. 精神疾患と中間表現型間における遺伝的共通性と特異性

大井 一高^{1,2)}

抄録：精神疾患は、家族集積性を認め多因子遺伝を示し、臨床的・遺伝的に異種性を呈する複雑でありふれた疾患である。その異種性を軽減するための有用な中間表現型として、認知機能、脳構造、性格傾向などが挙げられる。中間表現型の障害も精神疾患と同様に遺伝要因がかかわることから、精神疾患と中間表現型間に共通する遺伝基盤の存在が想定されている。これまでに種々の精神疾患や中間表現型の大規模全ゲノム関連解析 (GWAS) が行われ、多くの関連ゲノム座位が同定されている。一方、より強く関連するゲノム座位の同定を試みる GWAS に対して、ポリジェニックリスクスコア解析や LD スコア回帰解析では、全ゲノムにわたる遺伝子多型情報を利用して、精神疾患間や精神疾患と中間表現型間における遺伝的基盤の共通性の検討が可能である。本稿では、これら解析技術を用いた精神疾患間や精神疾患と中間表現型間の遺伝的共通性や疾患特異性について筆者らの研究を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (1) : 6-9, 2022

Key words : intermediate phenotype, polygenic risk score, LD score regression, schizophrenia, bipolar disorder, depression, anxiety disorder

統合失調症、双極性障害、うつ病、不安症などの精神疾患は、家族集積性を認め、遺伝率 30 ~ 80% で多因子遺伝形式をとり、人口の約 1 ~ 20% が生涯に罹患する臨床的・遺伝的に異種性 (heterogeneity) を示す複雑で「ありふれた」疾患である。精神疾患の臨床的・遺伝的異種性を軽減するために、診断 (表現型) よりも疾患の中核である認知機能、脳構造 / 機能、生理機能、性格傾向などが中間表現型として注目されている。これら中間表現型の障害は、発端者の非罹患の近親者にも認められ家族集積性があり、遺伝率 30 ~ 80% を示すことから、精神疾患と中間表現型間に共通する遺伝基盤の存在が想定されている^{5, 8)}。

精神疾患の診断基準である DSM-IV (旧版) において双極性障害は、気分障害の中でうつ病と双極性障害に区分されていたが、本稿でも紹介する筆者らの研究結果^{1, 2, 8)} のような近年の疫学および遺伝学のエビデンス構築により、統合失調症と双極性障害間の遺伝的共通性が示され、最新版の DSM-5 に

おいて統合失調症、双極性障害、うつ病は、それぞれ独立した疾患群に区分された。同様に、DSM-IV では強迫症や心的外傷後ストレス障害は、不安症に包含されていたが、筆者らの研究結果のように⁵⁾、強迫症や心的外傷後ストレス障害は不安症とは遺伝的共通性が低いことが示され、DSM-5 において強迫症や心的外傷後ストレス障害は不安症とは独立した疾患群として扱われるようになった。このように、共通する遺伝基盤の解明は、一部の精神疾患の診断基準の再構築に有用である。一方で、認知機能のように、双極性障害よりも統合失調症で強く障害され¹⁰⁾、疾患特異的な遺伝基盤の関与が示唆される中間表現型も解明されつつある³⁾。このような疾患特異的な遺伝的な指標や中間表現型のような臨床指標を用いることが、精神疾患の判別に有用かもしれない。

数百万もの遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) を同時に調べる全ゲノム関連解析 (genome-wide association study : GWAS) は、精

Shared or specific genetic basis between psychiatric disorders and intermediate phenotypes

1) 岐阜大学大学院医学系研究科精神医学 (〒 501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1) Kazutaka Ohi : Department of Psychiatry, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu, Gifu 501-1194, Japan

2) 金沢医科大学総合内科 (〒 920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1) Kazutaka Ohi : Department of General Internal Medicine, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan

【大井 一高 E-mail : k_ohi@gifu-u.ac.jp】

神疾患や中間表現型にかかわる SNP を同定するための強力な解析手法である。Psychiatric Genomics Consortium (PGC), Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research (iPSYCH), UK Biobank (UKBB), ENIGMA, COGENT などさまざまな国際コンソーシアムが、これまでにさまざまな精神疾患や中間表現型の大規模 GWAS を行い、いくつかの関連ゲノム座位を同定し、精神疾患や中間表現型には多数の SNP がそれぞれ非常に弱い効果でかかわっていることがわかってきた。一方、より強く精神疾患や中間表現型と関連するゲノム座位の同定を試みる GWAS に対して、ポリジェニック (リスク) スコア (polygenic risk score : PRS あるいは PGS) 解析や LD スコア回帰 (LD score regression : LDSC) 解析では、全ゲノムにわたる SNP 情報を利用して、精神疾患間 (Cross-disorder) や精神疾患と中間表現型間の遺伝的基盤の共通性 (相関や関連) を検討することができる。

本稿では、PRS 解析や LDSC 解析技術を用いた、精神疾患間や精神疾患と中間表現型間の遺伝的共通性だけでなく、中間表現型を用いた遺伝的疾患特異性の筆者らの研究結果について紹介する。

1. PRS 解析, LDSC 解析

PRS (PGS) は、大規模 GWAS (Discovery GWAS : GWAS^{Dis}) により精神疾患や中間表現型との関連が示唆された数千から数万の SNP を重み付けして、Target Sample (Sample^{Tar}) の個人ごとに当てはめて算出したスコアである。PRS 解析では、精神疾患や中間表現型の GWAS^{Dis} においてゲノムワイド有意水準 ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) よりも統計学的閾値を緩くすることで ($P < 0.01, P < 0.05, P < 0.1, P < 0.2, P < 0.5, P < 1.0$ など)、精神疾患や中間表現型と関連する SNP 情報 (効果量と P 値) をより多く抽出する。次に、Sample^{Tar} において GWAS^{Dis} の各閾値 ($P < 0.01, P < 1.0$ など) を満たした全 SNP を抽出する。Sample^{Tar} の各個人において各 SNP のリスクアレルの保有数 (0, 1, 2) を同定し、保有数に効果量を掛けて重み付けをする。閾値を満たす全 SNP において点数化したスコアの総和が Sample^{Tar} の各個人における PRS となる。PRS は、精神疾患のリスクや中間表現型と関連することが示されており、GWAS^{Dis} の表現型と Sample^{Tar} に用いた表現型間の遺伝的共通性を検討することができる。

LDSC 解析は、2 つの表現型の遺伝的な背景がどの程度類似しているかを、連鎖不平衡 (linkage

disequilibrium : LD) と共に全ゲノムの情報 (summary statistics) を用いて遺伝学的相関を評価する手法である。GWAS^{Dis} と Target GWAS (GWAS^{Tar}) 結果を用いて遺伝学的相関を検討する解析である。

筆者らは、GWAS^{Dis} としては、PGC, UKBB, ENIGMA, COGENT などのコンソーシアムにおける統合失調症、双極性障害、うつ病、不安症などの精神疾患および認知機能、脳構造、性格傾向など種々の中間表現型の大規模 GWAS 情報を用いた。LDSC 解析では、GWAS^{Tar} としても用いた。Sample^{Tar} としては、日本人統合失調症患者、非罹患第 1 度近親者および健常者¹⁻³⁾ や、日本人パニック症患者および健常者^{6, 7)} を、PRS を算出するために用いた。

2. 精神疾患間における遺伝的共通性

まず、LDSC 解析を用いて欧米人精神疾患間における遺伝的共通性を検討した。精神疾患間では、統合失調症は双極性障害と、不安症はうつ病と非常に高い遺伝的相関 ($r_g \approx 0.80$) を認めた^{5, 8)}。

次に、PRS 解析を用いて欧米人におけるさまざまな精神疾患と日本人統合失調症やパニック症間との民族間差異を超えた遺伝的共通性を検討した。日本人統合失調症患者やパニック症患者はそれぞれ、健常者と比較して、欧米人統合失調症や不安症 GWAS から得られた PRS が高く^{1, 2, 6, 7)}、欧米人統合失調症と日本人統合失調症間、欧米人不安症と日本人パニック症間における民族間差異を超えた遺伝的共通性を実証した。また、統合失調症や不安症以外の精神疾患の中では、欧米人双極性障害と関連する PRS は、日本人統合失調症患者において健常者よりも高く^{1, 2)}、欧米人うつ病と関連する PRS は、日本人パニック症患者において健常者よりも高いことを示している⁶⁾。

3. 精神疾患と中間表現型間における遺伝的共通性

同様に、まず LDSC 解析を用いて欧米人精神疾患と中間表現型間における遺伝的共通性について検討した。精神疾患と中間表現型間では、統合失調症のリスクは認知機能や海馬体積と負の遺伝的相関^{8, 9)}、不安症のリスクは神経症傾向と正の遺伝的相関や QOL と負の遺伝的相関⁵⁾ を認めた。

次に、PRS 解析を用いて欧米人におけるさまざまな中間表現型と日本人統合失調症やパニック症間との民族間差異を超えた遺伝的共通性を検討した。中

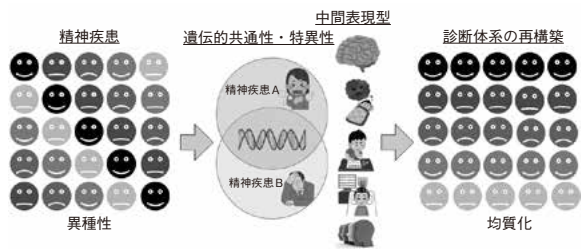


図1 ゲノムや中間表現型を用いた
遺伝的共通性/特異性に基づく診断体系の再構築の可能性

間表現型の中で、欧米人における幼少時の知的機能と関連する PRS は、日本人統合失調症患者では健常者に比べて低いことを示している³⁾。また、欧米人神経症傾向、孤独感と関連する PRS は、日本人パニック症患者では健常者に比べて高く、欧米人疲労感、教育水準、認知機能と関連する PRS は低いことを示している⁶⁾。

4. 精神疾患と中間表現型間における 遺伝的疾患特異性

このように、遺伝的共通性のみを考慮すると、統合失調症と双極性障害や、不安症とうつ病は単一の精神疾患に統合できる可能性があるが、臨床的な特徴からすると、それぞれの精神疾患は異なる表現型を呈することから、各疾患の病態解明には、遺伝的共通性だけでなく、遺伝的疾患特異性の検討も必要であると考えられる。そこで、統合失調症と双極性障害を比較した GWAS に起因する PRS を用いて、双極性障害から統合失調症を鑑別可能な遺伝素因が、どの中間表現型と関連するかを検討した³⁾。この統合失調症に特異的な PRS が高い者は、病前知的機能が低いことを明らかにしている。また、欧米人においても同様の結果を見いだしている（現在投稿中）。

不安症とうつ病については、米国の Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) 研究における 9 歳から 10 歳の大規模小児データを用いて、不安症、うつ病にかかわる PRS が小児期の睡眠障害に及ぼす影響を検討した⁴⁾。不安症、うつ病に起因する PRS は共に、小児期の睡眠障害と関連していた。一方、睡眠障害尺度の 6 つの下位項目のうち、うつ病に起因する PRS は、主に入眠・睡眠維持障害、続いて過眠症や睡眠時多汗症と関連していたが、不安症に起因する PRS は、うつ病とは異なり、覚醒障害・悪夢と関連していた。

5. まとめ、今後の展望

精神疾患間の遺伝的共通性や精神疾患と中間表現型間の遺伝的共通性だけでなく、中間表現型を用いた遺伝的疾患特異性について示した。本稿で紹介した研究結果は、精神疾患における遺伝的共通性/特異性の一部に過ぎない。近年、種々の精神疾患や中間表現型の大規模 GWAS が盛んに行われているため、今後も、新たな中間表現型やさらに大規模な精神疾患 GWAS の公表が期待されるため、今後もさらなる遺伝的共通性/特異性の解明が必要である。さらに、遺伝的共通性/特異性を特定できた場合は、中間表現型がリスク因子となり疾患発症とかかわっているのか、それとも疾患発症の結果として中間表現型の障害を引き起こしているのかなど中間表現型と疾患発症間におけるリスク因子とアウトカム間の因果関係をメンデルランダム化 (Mendelian randomization: MR) 解析などで検討する必要もある。

精神疾患ゲノム研究は、この 10 年間で急速に進み、さまざまなことがわかってきた。そのなかで、精神疾患間の遺伝的共通性が高いことを考慮すると、中間表現型を用いて、そのゲノム基盤に基づく診断体系の再構築が必要 (可能) であると考えられる。今後の展望としては、精神疾患患者をゲノムや中間表現型を用いて“特定の精神疾患にかかりやすい集団 (subpopulation)”に分類し (図 1)、その集団ごとの治療法や疾病予防を確立し Precision Medicine の実現をめざしていきたい。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Ohi K, Kikuchi M, Ikeda M, et al (2016) Polygenic components for schizophrenia, bipolar disorder and rheumatoid arthritis predict risk of schizophrenia. *Schizophr Res*, 175 : 226-229.
- 2) Ohi K, Nishizawa D, Shimada T, et al (2020) Polygenic risk scores for major psychiatric disorders among schizophrenia patients, their first-degree relatives, and healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol*, 23 : 157-164.
- 3) Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, et al (2021) Polygenic risk scores differentiating schizophrenia from bipolar disorder are associated with premorbid intelligence in schizophrenia patients and healthy sub-

- jects. *Int J Neuropsychopharmacol*, 24 : 562–569.
- 4) Ohi K, Ochi R, Noda Y, et al (2021) Polygenic risk scores for major psychiatric and neurodevelopmental disorders contribute to sleep disturbance in childhood : Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. *Transl Psychiatry*, 11 : 187.
 - 5) Ohi K, Otowa T, Shimada M, et al (2020) Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes. *Psychol Med*, 50 : 692–704.
 - 6) Ohi K, Otowa T, Shimada M, et al (2021) Shared transethnic genetic basis of panic disorder and psychiatric and related intermediate phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol*, 42 : 87–96.
 - 7) Ohi K, Otowa T, Shimada M, et al (2021) Shared trans-ancestry genetic etiology between panic disorder and anxiety disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 : 209–211.
 - 8) Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, et al (2020) Genetic correlations between subcortical brain volumes and psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*, 216 : 280–283.
 - 9) Ohi K, Sumiyoshi C, Fujino H, et al (2018) Genetic overlap between general cognitive function and schizophrenia : A review of Cognitive GWASs. *Int J Mol Sci*, 19 : 3822.
 - 10) Ohi K, Takai K, Sugiyama S, et al (2021) Intelligence decline across major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *CNS Spectr*, 1–7.

■ ABSTRACT

Shared or specific genetic basis between psychiatric disorders and intermediate phenotypesKazutaka Ohi^{1,2)}1) *Department of Psychiatry, Gifu University Graduate School of Medicine*2) *Department of General Internal Medicine, Kanazawa Medical University*

Psychiatric disorders are complex and common diseases that display familial aggregation, multifactorial inheritance, and clinical and genetic heterogeneity. Cognitive functions, brain structures, and personality traits are useful intermediate phenotypes to reduce these heterogeneity. Because genetic factors are involved in the disorders of intermediate phenotypes as well as in psychiatric disorders, it is assumed that there is a common genetic basis between psychiatric disorders and intermediate phenotypes. Large-scale genome-wide association studies (GWAS) have been conducted for various psychiatric disorders and intermediate phenotypes, and many related genomic loci have been identified. In contrast to GWAS, which attempt to identify more strongly related genomic loci, polygenic risk score and LD score regression analyses use genome-wide genetic polymorphism information to examine the common genetic basis between psychiatric disorders and between psychiatric disorders and intermediate phenotypes. In this article, we introduce our studies on the genetic commonalities and disease specificities among psychiatric disorders and between psychiatric disorders and intermediate phenotypes using these analysis techniques.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (1) : 6–9, 2022)
