

特別寄稿

精神疾患のレアバリエント解析からコモンバリエントを含めた統合解析への展望

木村 大樹*

抄録：全ゲノム解析を実施すると、ヒトの標準配列とは異なるバリエントが各個人において無数に同定されるが、その中で、頻度は低いが精神疾患の発症に強い影響をもちうるレアバリエントが同定されることがある。精神疾患の発症に強い影響をもちうるバリエントを有しても必ずしも発症に至るわけではない点には十分に注意をする必要はあるが、精神疾患の発症に強い影響をもちうるレアバリエントは、知的能力障害を含むほかの精神疾患や重大な身体疾患を併存しやすく、臨床経過に関する有力な情報になりうる。また、発症に強い影響力を有するバリエントを起点とした病態解明や治療薬開発も有望である。一方で、精神疾患・症状に関与するコモンバリエントによって計算されるポリジェニックリスクスコアが、各個人の多様な臨床症状に関連しうる情報を提供する可能性が示唆されてきている。今後は、ヒトゲノムの全配列を解読する全ゲノムシーケンスの価格低下が進行することで、大規模サンプルを対象にレアバリエントとコモンバリエントを統合した解析が実施されていくと考えられるが、いかに有用な結果を得ていくのかについて、十分に検討していく必要がある。

日本生物学的精神医学会誌 35 (3) : 146-150, 2024

Key words : psychiatric disorder, common variants, rare variants, whole genome sequencing, polygenic risk score, copy number variation

はじめに

双生児研究を含めた家族研究により、統合失調症 (schizophrenia : SCZ)、双極性障害 (bipolar disorder : BD)、神経発達症を含む多くの精神疾患では、遺伝に関与することが想定される³⁾。しかし、患者やその家族が遺伝について不安になり医療者側に尋ねた場合には、精神疾患の発症には、遺伝だけでなく環境要因も関係している多因子疾患と考えられていて、そのメカニズムは未解明である、のような返答をすることが多かったと考えられる。

そのようななか、近年の精神疾患の全ゲノム解析によって、精神疾患の発症に影響を与えうるバリエントが同定されるようになってきている。精神疾患の発症に関与するバリエントは大別すると、①頻度は低いが強い影響力をもつレアバリエントと、②頻度は高いが個々の発症への影響力は低いコモンバリエントが存在する (図 1)。精神疾患の発症に強く関与

するレアバリエントは健常者がもっている場合もあるなど、有しているからといって必ず発症に至るわけではない点には十分に注意をする必要はあるが、今後、全ゲノム解析を実施して精神疾患に関連を示すバリエントを検討することで、患者の病態や予後を踏まえたフォローアップが可能になりうると考えられる。本稿では、①精神疾患に関与するバリエント、②将来の精神疾患ゲノム診断法開発へ向けた展望、について述べる。

1. 精神疾患の発症に強く関与するレアバリエント

ヒトゲノム配列は 30 億塩基対といわれ、ヒトゲノム全体の配列を解読する全ゲノムシーケンス (whole genome sequence : WGS) は、2000 年ごろは膨大な費用と手間を要したが、現在は 10 万円を切る価格までに下がっており、従来評価が困難で

Prospects for integrated analysis of rare variants and common variants in psychiatric disorders

*名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 (〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65) Hiroki Kimura : Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine. Tsurumai-cho 65, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi 466-8550, Japan

【木村 大樹 E-mail : kimura.hiroki.m3@f.mail.nagoya-u.ac.jp】

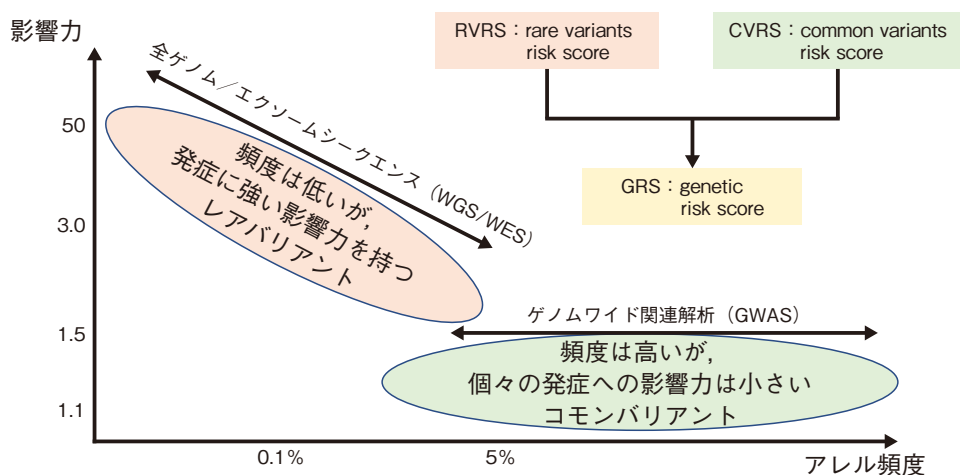


図1 精神疾患関連バリエントと統合的遺伝リスクスコアの算出の試み

あった1塩基レベルのバリエントや解析が困難な部位における配列を、個人レベルで解析できるようになった。その結果、数万人に1人などの非常にまれなバリエント（レアバリエント）までもを全ゲノムにわたって同定することが可能となった。最近、大規模な精神疾患患者のシーケンス解析を通じて、このようなレアバリエントの中に、精神疾患発症に強い影響力をもつものが存在することが判明してきた。レアバリエントの中でも、染色体領域において通常は2コピーのところ、1コピー（欠失）あるいは、3コピー以上（重複）となるようなゲノム構造多型であるコピー数多型（copy number variation: CNV）が、特に強い影響力をもちうることが判明している⁷⁾。中でも、22q11.2欠失と3q29欠失は、頻度はきわめてまれであるが、もっとも強い精神疾患発症リスク（例：SCZ発症オッズ比50以上）となる。これらのCNVは、両親には存在せずに患者で初めて同定される新規突然変異（*de novo variant*）であることが多い。つまり家系内にて遺伝率の高い精神疾患を発症していなくても、発症しうる1つの説明になりうる。このようなCNVをもつ精神疾患患者は、知的能力障害や身体疾患を併存することも多く、今後のフォローアップの参考になるだけでなく、遺伝カウンセリングが役に立ちうる。たとえば、22q11.2欠失を有する患者¹¹⁾は、先天性心疾患や口唇口蓋裂、てんかん、免疫、内分泌、性腺、胃腸に関する症状などの各種身体疾患の合併に加え、知的能力障害、自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder: ASD）、注意欠如多動症（attention deficit hyperactivity disorder: ADHD）、不安症、うつ病などのほかの精神疾患とも関連する。

筆者らは、3,111名のSCZ患者と2,713名の健常

対象者を対象に、わが国で最大規模の全ゲノムCNV解析を実施した⁵⁾。その結果、SCZ患者の約7%、健常対象者の1.8%が22q11.2欠失や3q29欠失を含む臨床的に意義のあると考えられるCNVをもっていた。臨床的に意義のあると考えられるCNVを有している精神疾患患者は、知的能力障害、ADHD、てんかんを併せもっている場合が多く、さらに、治療抵抗性である場合も多かった。これらの結果から、遺伝学的な知見は、治療反応や、予後予測することに有用であることが判明している。平成27年に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」において、指定難病が既存の110疾病から現時点で338疾病に拡大され、22q11.2欠失や3q29欠失を含むCNV関連の症候群が含まれるなど、筆者らが同定したCNVには、指定難病の原因バリエントも数多く含まれており、改めてSCZの中に、未診断の難病が多いことが証明された。多くの精神疾患患者はゲノム解析が未実施であるため、難病に関与することが明確化されているゲノム変異を有していても、未同定のままである場合が少なくない。我々、精神科医は、精神疾患の中には未診断の「難病」が多いことを念頭におき、医療費助成や福祉サービスを受ける機会として、「難病」の可能性を考慮する必要がある。

しかし、精神疾患とリスクバリエントの関係性を検討する際に注意すべきこととして、精神疾患の発症に強い影響をもちうるバリエントを有しているからといって必ずしも発症に至るわけではない点に加えて、リスクバリエントと臨床表現型が1対1では対応しないという点がある。たとえば、精神疾患発症にもっとも強い影響力（例：SCZ発症オッズ比50以上）をもつ染色体22q11.2欠失は、同時にASDの発症にも強く（オッズ比10程度）関与し、

しかも年齢依存的に臨床表現型が変遷する⁴⁾。

上述の CNV に加えて、1 塩基レベルの頻度のまれ (主に 1% 未満) なバリエーション (single nucleotide variant : SNV) であっても精神疾患の発症に強い影響を及ぼすことがあることが判明してきている。最近では、24,248 名の SCZ 患者のエクソーム解析 (whole exome sequencing : WES) (ゲノムの約 2% にあたるタンパク質コード領域の配列のみを解析する) によってタンパク質機能に影響を与える SNV を抽出した結果⁸⁾、SCZ の病態仮説の 1 つであるグルタミン酸系に関与する遺伝子を含む 10 遺伝子が SCZ の発症に関与していることが判明した。

2. 精神疾患発症に関与するコモンバリエーション

精神疾患に強い脆弱性をもちうるレアバリエーションの機能解析や創薬は有望ではある。一方、ほとんどのレアバリエーションは単独では統計学的に意義を見だしにくいことや、同一のレアバリエーションでも異なる臨床表現型を呈する (pleiotropy の問題)。その背景には、たとえ有望なレアバリエーションが存在しても、残るゲノムには無数の精神疾患脆弱性バリエーションが存在し、その評価と応用がゲノム医療の実践には必要と考えられる。

個人のゲノム解析を実施した際に検出されるもっとも頻度の高い「配列の違い」は、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) といわれる、1 塩基だけ異なっているものであり、おおよそ 500 塩基に 1 つ存在する。特に、5% 以上の頻度で存在する、いわゆる「コモン」なものも 1,000 塩基に 1 つの割合で存在する。2000 年代以降に実施されてきている SCZ のゲノムワイド関連解析 (genome wide association study : GWAS) では、この頻度の高い (5% 以上 ; コモンバリエーション) SNP を全ゲノムにわたって解析対象とする。GWAS で同定される SCZ に関連する SNP はオッズ比が 1.1 程度と発症への影響がきわめて小さいものの、最近、SCZ 患者 76,755 名と 243,649 名の対照サンプルを用いた大規模な解析が行われた結果、約 300 の SCZ 感受性遺伝子が同定された。それらの遺伝子には、SCZ 病態仮説の 1 つに繋がりを有する、グルタミン酸受容体を含む神経系の発達に関連する遺伝子が多く存在していることが判明した⁹⁾。

上述のような結果は、近年の Psychiatric Genomics Consortium (PGC) をはじめとする国際ゲノムコンソーシアムの発展と解析技術の進歩により得られてきている。さらに、ほかの精神疾患や表現型との

遺伝的共通性を評価 (genetic correlation 解析)¹⁰⁾、各種精神疾患・精神症状に関して、脆弱性 SNPs の総体を計算することで得られるポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score : PRS) の算定が可能となった。PRS が高い患者 (例 : PRS の上位 1% の患者) はそれ以外の PRS の患者よりも、優位に発症率が上がることが判明するなど、その有用性が増している。PRS 解析では、①さまざまな discovery サンプル (既報の大規模データセット : たとえば PGC や日本人 GWAS データ) における各種精神疾患・精神症状における関連性の結果を利用することで、② target サンプルにおいて、さまざまな精神疾患の PRS が計算可能 (「ASD-PRS」「SCZ-PRS」「BD-PRS」「神経症-PRS」など) となる。その結果、③個々の患者において、ASD スコア、SCZ スコア、神経症スコアなどの精神疾患・精神症状リスクを予測することが理論的に可能となった。今後はこれらの手法を用いた精緻な臨床表現型解析により、新たな知見が創出されることが期待されている。GWAS は現在、1 人あたり 1 万円程度での解析が可能となってきており、今後は、ほかの精神疾患も含めたさらなる大規模解析が進展していくと予想される。

3. 今後の展望 : レアバリエーションとコモンバリエーションの統合研究へ

最近、各個人の全ゲノム配列を解析する WGS 技術が発展し、1 人あたり 10 万円以下で全ゲノム配列の解析が可能となってきている。WGS では、本稿で述べたコモンバリエーションとレアバリエーションの両方 (頻度の高い SNP に加えて、頻度のまれな CNV や SNV) が検出可能となるなど、あらゆる頻度、大きさのバリエーションを全ゲノムにわたって検出が可能となり、WGS は今後のゲノム研究のスタンダードになると考えられる。

今後は、各個人の精神疾患発症脆弱性バリエーションを網羅的に抽出し、そのうえで、各個人の SCZ 発症への統合的な遺伝的リスク (genetic risk score : GRS) を算定する方法が開発されていくだろう (図 1)¹⁾。GRS の開発は、個々人のゲノム情報に加え生育歴や生活環境などの心理社会的要因に基づき、適切な治療法や発症予防法を選択する高精度医療 : precision medicine の実施につながることを期待される²⁾。一方で、サンプルサイズの問題により評価困難なゲノムバリエーション (特に non coding 領域) が無数に存在したり、ロングリードシーケンシングのような最新の WGS 技術⁶⁾ を用いた解析を実施する

も解析困難なゲノム領域が存在したりすることが判明しており、精神疾患の遺伝要因をすべて説明できるまでにはまだまだ至っていないのも現状である。今後は、このような現状を意識しながら、GRSの開発と精度向上、そして適切な臨床応用に向けて、ゲノム研究者、臨床家、当事者、政策立案者などが一体となった研究体制の構築が必要であると考えられる。

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) Antaki D, Guevara J, Maihofer AX, et al (2022) A phenotypic spectrum of autism is attributable to the combined effects of rare variants, polygenic risk and sex. *Nat Genet*, 54 (9) : 1284-1292.
- 2) Collins FS and Varmus H (2015) A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*, 372 (9) : 793-795.
- 3) Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, et al (2018) Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide danish twin register. *Biol Psychiatry*, 83 (6) : 492-498.
- 4) Jonas RK, Montojo CA and Bearden CE (2014) The 22q11.2 deletion syndrome as a window into complex neuropsychiatric disorders over the lifespan. *Biol Psychiatry*, 75 (5) : 351-360.
- 5) Kushima I, Nakatochi M, Aleksic B, et al (2022) Cross-disorder analysis of genic and regulatory copy number variations in bipolar disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 92 (5) : 362-374.
- 6) Porubsky D and Eichler EE (2024) A 25-year odyssey of genomic technology advances and structural variant discovery. *Cell*, 187 (5) : 1024-1037.
- 7) Rees E, Walters JT, Georgieva L, et al (2014) Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*, 204 (2) : 108-114.
- 8) Singh T, Poterba T, Curtis D, et al (2022) Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604 (7906) : 509-516.
- 9) Trubetskoy V, Pardinas AF, Qi T, et al (2022) Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604 (7906) : 502-508.
- 10) Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al (2021) Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers*, 1 : 59.
- 11) Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, et al (2019) Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry*, 6 (11) : 951-960.

■ ABSTRACT

Prospects for integrated analysis of rare variants and common variants in psychiatric disorders

Hiroki Kimura

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

When conducting whole-genome analysis, countless variants different from the standard human sequence are identified in each individual. Among these, rare variants with low frequency may exert a strong influence on the onset of psychiatric disorders. It is important to note that possessing variants with a strong impact on the onset of psychiatric disorders does not necessarily lead to the occurrence of the disorder. However, rare variants that may strongly influence the onset of psychiatric disorders tend to coexist with other psychiatric disorders, including intellectual disabilities, and serious physical illnesses, providing valuable information on clinical course. Moreover, elucidating pathogenesis and drug development based on variants with a strong impact on onset is promising. On the other hand, it has been suggested that polygenic risk scores calculated by common variants involved in psychiatric disorders and symptoms may provide information related to the diverse clinical symptoms of each individual. In the future, as the cost of whole-genome sequencing, which deciphers the entire sequence of the human genome, continues to decrease, it is expected that analyses integrating rare variants and common variants will be conducted on a large-scale sample. However, it is necessary to thoroughly consider how to obtain useful results.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (3) : 146-150, 2024)
