

特集

単一モダリティの大規模データを起点とした階層性データベース構築の意義

2. 遺伝的な多層データに基づく統合失調症の層別化

大井 一高^{1,2)}

抄録：統合失調症は、臨床的・遺伝的に異種性を呈す複雑な精神疾患である。統合失調症は遺伝率 80% の多因子遺伝を示し、統合失調症の病態には疾患特異的な遺伝素因とほかの精神疾患と共有する遺伝素因の関与が示唆されている。さらに、その病態には遺伝要因だけでなく環境要因が関与している。遺伝要因としては、非常に多くの遺伝子多型が疾患の発症に関与している。また、種々の環境要因は、メチル化パターンに影響を与え発育や病態への影響が考えられる。総じて、統合失調症は、遺伝子と環境の相互作用によって引き起こされる可能性が示唆されているが、そのメカニズムはまだ完全には解明されていない。ポリジェニックリスクスコア (PRS) とメチレーションリスクスコア (MRS) はそれぞれ全ゲノムにわたる多数の遺伝子座における遺伝子多型や DNA メチル化パターンの集積に基づいて、個人の疾患リスクを評価する手法である。両指標は独立した遺伝子マーカーであり、統合失調症のリスクにおいて PRS と MRS が相互に補完することが推測される。

日本生物学的精神医学会誌 35 (2) : 68-72, 2024

Key words : polygenic risk score, methylation risk score, schizophrenia, bipolar disorder, genome-wide association study, epigenome-wide association study

統合失調症は、幻覚・妄想などの陽性症状、意欲低下、自閉などの陰性症状、認知機能障害を認め、社会機能の低下を生じる精神疾患である。また、生涯罹患率が約 1% の臨床的にも遺伝的にも異種性 (heterogeneity) を呈す複雑かつ「ありふれた (common)」精神疾患である。統合失調症は家族集積性を認め、遺伝率 80% の多因子遺伝を示し、統合失調症の病態には疾患特異的な遺伝素因と、双極性障害などほかの精神疾患と共有する遺伝素因の関与が示唆されている⁹⁾。統合失調症の臨床的・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、性格傾向などを中間表現型として着目している。これら中間表現型の障害も、家族集積性を認め、遺伝率 30 ~ 80% を示すことから、統合失調症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⁹⁾。さらに、統合失調症の病態には遺伝要因だけでなく環境要因や、遺伝子と環境要因の相互作用

の関与が示唆されている (図 1)。遺伝要因としては、非常に多くの遺伝子の多型や変異が統合失調症の発症に関与している^{11, 12)}。また、母体の妊娠中の感染症、周産期の合併症、出生後の後天的なストレス、喫煙や薬物乱用などの生活スタイルなど種々の環境要因は、DNA メチル化パターンに影響を与え発育や病態への影響が考えられる。総じて、統合失調症を含むほとんどすべての精神疾患では、遺伝子と環境の相互作用によって引き起こされる可能性が示唆されているが、そのメカニズムはまだ完全には解明されていない。

Polygenic risk score (PRS) と methylation risk score (MRS) は、統合失調症を含む精神疾患などの全ゲノム関連研究 (genome-wide association study : GWAS) やエピゲノムワイド関連研究 (epigenome-wide association study : EWAS) をもとに、それぞれ全ゲノムにわたる多数の遺伝子座における遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) や

Stratification of patients with schizophrenia based on genetic multilevel data

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 : ohi.kazutaka.h8@f.gifu-u.ac.jp】

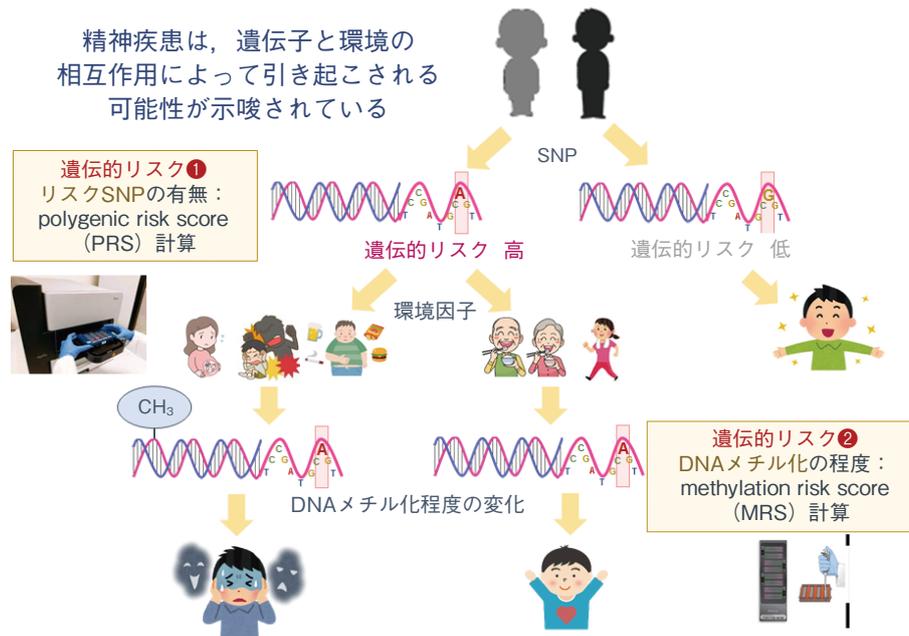


図1 精神疾患の病態における遺伝子マーカー (PRS, MRS) の関与

DNAメチル化パターンの集積に基づいて、GWASやEWASとは独立した集団における個人の疾患リスクを評価する手法である。PRSとMRSは異なる遺伝的なマーカーであり、精神疾患リスクにおいてPRSとMRSが相互に補完することが予想される(図1)。本稿では、遺伝的な多層データ (PRSとMRS)を組み合わせることで、統合失調症患者の層別化の可能性について議論する。

1. ほかの精神疾患と共有する遺伝素因および疾患特異的な遺伝素因

LDスコア回帰(linkage disequilibrium score regression: LDSC)解析を用いて検討した欧米人精神疾患間における遺伝的共通性では、精神疾患間では、統合失調症は双極性障害と非常に高い遺伝的相関を認めている($r_g \approx 0.80$)⁹⁾。次に、PRS解析を用いて検討した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間における民族間差異を超えた遺伝的共通性では、欧米人双極性障害GWASから得られたPRSは、日本人統合失調症患者において健常者よりも高く、統合失調症と双極性障害間における民族間差異を超えた遺伝的共通性を示している^{4, 6, 8)}。

このような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、たとえば、双極性障害よりも統合失調症で強く障害される

認知機能のように¹⁰⁾、統合失調症と双極性障害は異なる臨床的な特徴を呈することから、統合失調症の病態解明には、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。そこで、統合失調症と双極性障害を比較した統合失調症vs双極性障害の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⁷⁾。その統合失調症に特異的なPRSが高い対象者は、病前の知的機能が低いことを示している。同様に、欧米人においても統合失調症に特異的な遺伝素因が知的機能と負の相関があることを示しており⁵⁾、知的機能障害が遺伝的に統合失調症特異的な中間表現型であることを示唆している。

2. PRSの組み合わせに基づく統合失調症患者の層別化

筆者らはこれまでに、統合失調症、双極性障害および統合失調症vs双極性障害の欧米人による大規模かつ最新の国際コンソーシアムPsychiatric Genomics Consortium (PGC)によるGWAS^{3, 11, 12)}をもとにPRSを算出して、PRSにより日本人統合失調症のリスクを最大で約6%まで説明できることを示している⁸⁾。しかし、統合失調症患者と健常者群間でPRSには大きな重複があり、1種類のPRSのみでは統合失調症を診断するのに限界があることを示唆している。一方で、統合失調症のPRSをも

とに対象者を十分位 (十等分) に層別化した群では、もっとも低い十分位群に比べて統合失調症の PRS が高い群では約 4 倍統合失調症のリスクが上昇することを示している⁸⁾。さらに、統合失調症、双極性障害および統合失調症 vs 双極性障害の 3 種類の PRS 十分位を組み合わせることで、統合失調症と双極性障害の low 遺伝的リスク群、遺伝的双極性障害リスク群、および遺伝的統合失調症リスク群といった遺伝的に典型的なリスク群を抽出すると、PRS によって層別化した集団であるため当然ではあるが、層別化した遺伝的リスク群間においては PRS の重複を解消することができることを示している。

また、遺伝的リスク群間における中間表現型の違いを検討すると、遺伝的統合失調症リスク群の統合失調症患者は遺伝的双極性障害リスク群の統合失調症患者よりも言語流暢性や注意機能などの認知機能障害がより強いことを示している⁸⁾。以上の結果から、PRS は統合失調症診断そのものには限界があるが、統合失調症患者内における遺伝的典型例の層別化に有用であることを示唆している。

3. PRS によって層別化した 遺伝的リスク群における EWAS

統合失調症のさらなる病態解明のために、「遺伝的統合失調症リスク群は、low 遺伝的リスク群や遺伝的双極性障害リスク群と比べて全血のメチル化の程度はどうなっているか？」という疑問について統合失調症、双極性障害および統合失調症 vs 双極性障害の 3 種類の PRS を組み合わせることによって層別化した遺伝的リスク群において、統合失調症と健常者間や遺伝的リスク群間において統合失調症リスクおよび遺伝的統合失調症リスクの EWAS を施行した (現在投稿中)。EWAS では、統合失調症、特に遺伝的統合失調症リスク群の統合失調症と関連するいくつかのゲノムワイド有意な DNA メチル化領域を同定した。また、同定した統合失調症や遺伝的統合失調症リスク群と関連するゲノムワイド有意な DNA メチル化領域は高メチル化領域が多いことを示している (現在投稿中)。

4. 統合失調症と健常者間および 遺伝的リスク層別化群間における 統合失調症の MRS の差異

精神疾患の病態解明における PRS の有用性は、上述したような多くの研究によってこれまでに支持

されている。一方、MRS は環境要因を反映するかもしれない新規の遺伝的な指標であるが、DNA メチル化アレイ (EPIC vs 450K) 間でメチル化 CpG サイト数が倍程度異なる、GWAS に比べて EWAS では MRS 算出のもととなる EWAS サンプルサイズが小さい (大規模 EWAS が存在しない)、GWAS summary statistics のように EWAS summary statistics が利用できないなどの理由により MRS の算出方法はまだ確立されていない。

DNA メチル化は喫煙状況に大きく影響されることが知られている。そこで MRS の算出方法を確立するため、喫煙状況の EWAS¹⁴⁾ をもとに算出した MRS が、PRS によって層別化した統合失調症患者と健常者を含む筆者らの対象者の喫煙状況と関連しているかを検討した (現在投稿中)。喫煙状況の EWAS から算出した喫煙の MRS は、筆者らの対象者における喫煙状況と有意に関連しており、非喫煙者と比較して喫煙者で高い MRS を示すことを確認した。

喫煙状況の MRS 算出がうまく機能したことを確認したうえで、統合失調症と健常者間および遺伝的リスク層別化群間における統合失調症リスクの MRS の差異を検討した。末梢血¹⁾だけでなく死後脳前頭皮質¹³⁾や死後脳上側頭皮質²⁾における統合失調症リスクの EWAS から算出した統合失調症リスクの MRS は、筆者らの対象者における末梢血の統合失調症診断や遺伝的統合失調症リスク群の統合失調症と関連していた (現在投稿中)。low 遺伝的リスク群健常者や遺伝的双極性障害リスク群統合失調症患者と比較して統合失調症患者、特に遺伝的統合失調症リスク群統合失調症患者では、末梢血、前頭皮質、上側頭皮質の統合失調症リスク MRS が高値を示した。PRS で層別化した遺伝的ハイリスク群において、MRS はさらに統合失調症リスクを最大で 25% まで説明できていた。さらに、MRS と PRS 間の相関を検討したところ、MRS と PRS 間に有意な相関を認めなかった。これは、PRS と MRS は独立した遺伝的マーカーであることを示唆している。

まとめ

PRS を用いることで、日本人における統合失調症のリスクを最大 6% まで説明できた。しかし、統合失調症患者と健常者の群間において PRS の大きな重複を認めた。一方、統合失調症の PRS 十分位群では、もっとも低い十分位群に比べて PRS が高い群では約 4 倍の統合失調症リスクの上昇を認めた。

(i) 統合失調症, (ii) 双極性障害, (iii) 統合失調症 vs 双極性障害の PRS を組み合わせることで抽出した, 遺伝的リスク (low 遺伝的リスク, 遺伝的双極性障害リスク, 遺伝的統合失調症リスク群) 群間では PRS の重複をほとんど認めなかった。MRS に関しては末梢血, 死後脳前頭皮質, 死後脳上側頭皮質における統合失調症リスクの EWAS から算出した統合失調症リスクにかかわる MRS は, 筆者らの対象者における末梢血の統合失調症診断, 特に遺伝的統合失調症リスクの統合失調症患者群とより強く関連していた。PRS で層別化した遺伝的リスク (low 遺伝的リスク, 遺伝的双極性障害リスク, 遺伝的統合失調症リスク群) 群間において, MRS はさらに統合失調症リスクを最大 25% まで説明できることを示した。これらの結果は, 遺伝的な多層データ (PRS と MRS) を組み合わせて用いることは統合失調症患者の層別化に有用であることを示唆している。

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) Hannon E, Dempster E, Viana J, et al (2016) An integrated genetic-epigenetic analysis of schizophrenia : evidence for co-localization of genetic associations and differential DNA methylation. *Genome Biol*, 17 : 176.
- 2) McKinney BC, McClain LL, Hensler CM, et al (2022) Schizophrenia-associated differential DNA methylation in brain is distributed across the genome and annotated to MAD1L1, a locus at which DNA methylation and transcription phenotypes share genetic variation with schizophrenia risk. *Transl Psychiatry*, 12 : 340.
- 3) Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, et al (2021) Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet*, 53 : 817-829.
- 4) 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.
- 5) Ohi K, Muto Y, Takai K, et al (2022) Investigating genetic overlaps of the genetic factor differentiating schizophrenia from bipolar disorder with cognitive function and hippocampal volume. *BJPsych Open*, 8 : e33.
- 6) 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.
- 7) 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 subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*, 24 : 562-569.
- 8) Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, et al (2023) Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks : a combined polygenic risk score approach. *Psychol Med*, 53 : 4454-4463.
- 9) Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, et al (2020) Genetic correlations between subcortical brain volumes and psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*, 216 : 280-283.
- 10) Ohi K, Takai K, Sugiyama S, et al (2021) Intelligence decline across major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *CNS Spectr*, 18 : 1-7.
- 11) Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, et al (2018) Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*, 173 : 1705-1715. e16.
- 12) Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al (2022) Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604 : 502-508.
- 13) Wockner LF, Noble EP, Lawford BR, et al (2014) Genome-wide DNA methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Transl Psychiatry*, 4 : e339.
- 14) Zeilinger S, Kühnel B, Klopp N, et al (2013) Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One*, 8 : e63812.

■ ABSTRACT

Stratification of patients with schizophrenia based on genetic multilevel dataKazutaka Ohi^{1,2)}1) *Department of Psychiatry, Gifu University Graduate School of Medicine*2) *Department of General Internal Medicine, Kanazawa Medical University*

Schizophrenia is a complex psychiatric disorder with clinical and genetic heterogeneity. Schizophrenia shows multifactorial inheritance with a heritability of 80% . It is suggested the involvement of disorder-specific genetic factors and genetic factors shared with other psychiatric disorders in the pathogenesis of schizophrenia. Furthermore, not only genetic factors but also environmental factors contribute to the pathogenesis of schizophrenia. As for genetic factors, a large number of genetic polymorphisms are involved in the development of schizophrenia. Several environmental factors may also influence methylation patterns, and have an impact on development and pathogenesis. Overall, it has been suggested that schizophrenia may be caused by gene-environment interactions, but the mechanisms are not yet fully understood. The polygenic risk score (PRS) and methylation risk score (MRS) are methods to assess an individual's risk of disorder based on the accumulation of genetic polymorphisms and DNA methylation patterns at numerous loci across the whole genome, respectively. These indices are independent genetic markers, and both PRS and MRS are expected to contribute to the risk of schizophrenia.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (2) : 68-72, 2024)
