

詳しくはこちら

## 原著

## 双極性障害のリスクアレルCACNA1Cまた、再発性うつ病や統合失調症のリスクも伴う。

EKグリーン<sup>1</sup>、D・グロゼヴァ<sup>1</sup>、Iジョーンズ<sup>1</sup>、Lジョーンズ<sup>2</sup>、G・キーロフ<sup>1</sup>、Sシーザー<sup>2</sup>、Kゴードン スミス<sup>1,2</sup>、C・フレイザー<sup>1</sup>、L40<sup>1</sup>、Eラッセル<sup>1</sup>、ML ハムシャー<sup>1,3</sup>、Vモスクヴィナ<sup>1,3</sup>、ニコロフ<sup>1,3</sup>、農場経営者<sup>4</sup>、P・マクガフィン<sup>4</sup>、ウェルカムトラストケースコントロールコンソーシアム<sup>5</sup>、ペンシルバニア州ホルマンズ<sup>1,3</sup>、MJオーウェン<sup>1</sup>、MCオドノヴァン<sup>1</sup>およびNクラドック<sup>1</sup><sup>1</sup>英国カーディフ、カーディフ大学医学部心理医学・神経学科;<sup>2</sup>英国バーミンガム、バーミンガム大学国立精神衛生センター精神医学科;<sup>3</sup>英国カーディフ大学医学部生物統計学・バイオインフォマティクスユニット、<sup>4</sup>SGDP、精神医学研究所、キングス・カレッジ・ロンドン、デンマーク・ヒル、ロンドン、英国

分子遺伝学的解析は、精神医学的診断カテゴリー全般と、特に気分障害および精神病性障害との間の病理学的関係についての理解を深める機会を提供します。強力な証拠 ( $P=7.0\cdot 10^{-7}$ ) の多型 rs1006737 における関連性(CACNA1C、遺伝子をコードするa-1CサブユニットのL型電位依存性カルシウムチャネルの発現と双極性障害 (BD) のリスクとの関連が、私たちのBDサンプル (いいえ =1868年) の症例をウェルカムトラストの症例対照コンソーシアムで研究した。ここでは、再発性大うつ病の英国の症例サンプル (いいえ =1196) と統合失調症 (N =479) と英国の非精神科比較グループ (いいえ =15316) を用いて、rs1006737 の双極性リスクアレルの表現型効果の範囲を調べた。リスクアレルは統合失調症のリスクを増大させることがわかった ( $P=0.034$ ) および再発性大うつ病 ( $P=0.013$ ) であり、BDで以前に観察されたものと同様の効果サイズ (対立遺伝子オッズ比B1.15)。我々の研究結果は、気分障害や精神病性障害の臨床的範囲全体にわたって精神疾患に対する感受性の生物学的基盤がある程度重複していることを示す証拠であり、少なくともいくつかの遺伝子座が、現在定義されている診断カテゴリーに対する感受性に比較的一般的な影響を及ぼす可能性があることを示している。我々の研究結果は、主要な精神疾患の病因をより深く理解することに貢献し、そのような知識は、現在は記述的な臨床データに完全に依存している精神疾患の病理学を形成するための病因論的根拠を提供するのに役立つはずである。

分子精神医学 (2010年15,1016–1022; doi:10.1038/mp.2009.49; 2009年7月21日オンライン公開)

キーワード:統合失調症、単極性うつ病、遺伝学、病理学、分類、双極性障害

## 導入

気分と精神病の関係の性質は、精神医学の誕生以来、議論の的となっている。双極性障害 (BD) の患者の家族では、単極性の再発性うつ病のリスクが (一般人口のレベルよりも) 高い。<sup>1</sup>双子の研究では、これは遺伝的感受性の共有によって部分的に説明できることが示されています。<sup>2</sup>さらに、家族研究では、統合失調症は双極性障害の家族内で予想以上に一般的であることが示されています。

被験者、<sup>3~5</sup>ただし、単極性うつ病ほどリスクは高くない。最近の双子研究では、躁病と統合失調症の症候群に対する共通の遺伝的感受性の存在が示された。<sup>6</sup>統合失調症とBDに対する遺伝的感受性が共通している可能性もあることを示唆している。

分子遺伝学的解析は、一般的な診断カテゴリーと、特に気分障害や精神障害との病理学的関係を理解するのに役立つ特定の生物学的遺伝学的仮説を検証する機会を提供します。BDに関するゲノムワイド関連研究の最近のメタ分析<sup>7</sup>のような機会を提供します。

連絡先: N Craddock 教授、カーディフ大学医学部心理医学科、ヒースパーク、カーディフ、CF14 4XN、英国。

メールアドレス: craddockn@cardiff.ac.uk

<sup>5</sup>ウェルカムトラストケースコントロールコンソーシアムのメンバー (WTCCC) は補足オンライン資料に掲載されています。2009年1月15日に受領、2009年3月31日に改訂、2009年4月3日に承認、2009年7月21日にオンライン公開

tion信号は、CACNA1C、遺伝子をコードするa-L型電位依存性カルシウムチャネル遺伝子の1Cサブユニット (rs1006737でシグナルが最大になります。  $P=7.0\cdot 10^{-8}$ )。3つの個別のBDサンプルのそれぞれにおいて、同じリスク対立遺伝子を持つこの多型に関連シグナルが存在しました。<sup>7~9</sup>ウェルカムトラストケースコントロールコンソーシアム内

(WTCCC) 8BDデータセットでは、有意水準は  $P = 7.0 \cdot 10^{-4}$

。ここでは、WTCCC BDサンプルに使用した方法と同様の方法論を使用して募集および臨床的に評価された英国の人口からのサンプルを使用して、(i)このリスクアレルは再発性大うつ病のリスクと関連している、(ii)リスクアレルは統合失調症のリスクと関連している、という仮説を検証しました。

## 方法

### サンプル

これらの研究の参加者は全員、血縁関係のない白人で、イギリス諸島に住み、ヨーロッパ系であった。プロトコルと手順は、患者が募集された関係する倫理審査委員会によって承認された。次のケースは除外された：(i) アルコールまたは薬物依存の結果として気分障害または精神病を経験したことがある、(ii) 静脈内薬物使用歴がある、(iii) 医学的疾患または投薬による二次的な気分障害または精神病を経験したことがある、または (iv) 他の研究参加者と生物学的に血縁関係がある。双極性障害、単極性障害、統合失調症のケースの評価には、同様の方法論が使用された：半構造化生涯精神医学面接（神経精神医学における臨床評価スケジュール）、<sup>10</sup>利用可能な症例記録のレビューと精神病理学の項目に関する運用基準（OPCRIT）チェックリストの完了、<sup>11</sup>

その後、アメリカ精神医学会の診断と統計マニュアル（DSM-IV）の基準（アメリカ精神医学会 1994）に従って、生涯にわたる最良の診断が合意に基づいて行われます。<sup>12</sup>

### BD ケース

1868年のWTCCC BD症例（男性37%、平均年齢47（SD 13）歳、発症時平均年齢26（SD 11）歳、生涯精神病症状経験66%、生涯気分不一致精神病症状経験47%）は、以前に報告されている。<sup>8</sup>臨床方法論の詳細については、他の場所で参照できます。<sup>13,14</sup>

### 単極性再発性大うつ病症例

上記の除外基準に加えて、単極性症例は、(i) 双極性感情障害または統合失調症、統合失調型障害、持続性妄想性障害、急性および一過性精神病性障害、または統合失調感情障害（いずれも双極性障害または精神病性障害を発症する可能性を高める）と診断された第一度または第二度の親族がいる場合、または (ii) 気分不一致精神病または気分エピソード以外の精神病を経験したことがある場合にも除外されました。

すべての症例がDSM-IVに適合した<sup>12</sup>再発性単極性大うつ病性障害の基準（症例数1196、男性31%、平均年齢47（標準偏差12）歳、発症時平均年齢23（標準偏差12）歳。主要変数に関する詳細情報は348人について入手でき、そのうち13%は生涯に1つ以上の気分一致精神病の特徴を発症した）。

### 統合失調症の症例

統合失調症の症例サンプルは、DSM-IVの統合失調症基準を満たす479人の血縁関係のない参加者で構成されています。平均年齢44.8（SD 13.1）歳、発症時の平均年齢23.8（SD 7.9）歳、生涯の躁病エピソードは参加者の4%、生涯のうつ病エピソードは23%。サンプルについては別の場所で説明されています。<sup>15</sup>

### WTCCCコントロール

イングランド、ウェールズ、スコットランドから2938人の対照群が募集されたが、精神疾患の存在を除外するためのスクリーニングは行われず、前述の通り2つのソースから来た。<sup>8</sup>

1958年出生コホート対照:1,480人の対照群は、1958年の1週間にイングランド、ウェールズ、スコットランドで生まれたすべての子どもを含む1958年出生コホート（全国児童発達調査とも呼ばれる）から選ばれました。参加時の年齢は40～49歳で、50%が男性でした。

英国血液サービス管理:2番目の対照群は、WTCCCの現在のプロジェクトの一環として募集された献血者のサンプルから選ばれた1,458人で構成されていました。年齢は18～69歳で、48%が男性でした。

### 拡大参照サンプル

WTCCC研究で紹介され説明されている方法論と一致して、<sup>8</sup>英国人口からの比較サンプルの追加ソースは、WTCCC内で研究された非BD疾患サンプル（冠動脈疾患、クローン病、高血圧、関節リウマチ、1型および2型糖尿病）によって提供されました。合計で、このサンプルは11,373人で構成され、49%が男性でした。これらのサンプルは精神疾患のスクリーニングは行われませんでした。

### カーディフ研究所で入力された追加のコントロール

WTCCCのコントロールとWTCCC内で入力された拡張参照サンプルに加えて、2つのソースからの追加の英国コントロールを使用しました。

GENESISコントロール:(N=681人（男性42%、平均年齢47歳（標準偏差9））は、もともとGENESIS（兄弟姉妹の感情状態の遺伝的および環境的性質）研究に募集された参加者のサブサンプルでした。<sup>16</sup>イングランドとウェールズの一一般診療所を通じて実施されました。GENESISの参加者は、うつ病と不安に対するSham複合脆弱性指数の分布の下位20%に該当する場合に、現在の研究への参加を依頼されました。<sup>16</sup>

対照群は現在深刻な病気や障害を患っておらず、半構造化電話インタビューを使用して、精神疾患の個人または家族歴を除外するためにスクリーニングされました。私たちは、以前の分子遺伝学的研究でこの情報源からの対照群を使用しました。<sup>17</sup>

カーディフコントロール:(N=378人（男性31%、平均年齢41歳（標準偏差15））が2つのソースから募集されました。1つのソースは英国血液輸血サービスでした。このサンプル（いいえ=269）は精神疾患のスクリーニングは特に行われなかったが、個人は

定期的に処方された薬を服用する。英国では、献血者は経費に対してさえ報酬を受けないため、精神病の発生率が影響力を及ぼす閾値を超える可能性のある貧困者や社会的弱者の割合が過剰になることはない。<sup>18</sup>2番目の情報源は、精神医学以外の理由で家庭医クリニックに通っている人々から集められた個人で構成されていました。このサンプルは(N=109)は、気分障害の個人または家族歴を除外するためにスクリーニングされた。我々は、これまでの分子遺伝学的研究において、これら2つの情報源からの対照を広範囲に使用してきた。<sup>13,14</sup>また、対照群間の異質性の証拠や、症例サンプルからの遺伝的背景の体系的な違いは観察されませんでした。<sup>13</sup>

#### ジェノタイピング

Affymetrix 500K アレイ。rs1006737はWTCCCゲノムワイド関連研究(GWAS)の一環として遺伝子型判定された。<sup>8</sup>BD症例、WTCCC対照群、および拡張参照サンプルを構成する他の6つの疾患コホートで、統合失調症症例の遺伝子型が調べられました。さらに、統合失調症症例は、WTCCC疾患および対照サンプルと同じパイプラインを使用して、同時に遺伝子型が調べられました。<sup>15</sup>GWAS ジェノタイピングについては、他の場所で詳しく説明されています。<sup>8</sup>すべての遺伝子型判定は、サンフランシスコ(米国カリフォルニア州)のAffymetrix サービス研究所で GeneChip 500K マッピングアレイセットを使用して実施されました。遺伝子型の判定は、WTCCC コンソーシアムのメンバーによって、CHIAMO アルゴリズムを使用して、WTCCC のすべての疾患およびコントロール サンプルの判定と同時に行われました。

rs1006737のさらなる遺伝子型判定は、代替遺伝子型判定プラットフォーム(SequenomおよびAmplifluor、カリフォルニア州サンディエゴ、米国)を使用して実施され、Affymetrixアッセイからの遺伝子型を独立して検証し(WTCCC内で型判定されたサンプルを使用)、新しい症例(再発性単極性うつ病)および対照に遺伝子型判定を拡張しました。単極性症例(N=1196)およびGENESISコントロール(いいえ=681)、およびWTCCC双極性障害症例のサブセット(いいえ=1640)およびコントロール(いいえ=1351)はSequenom技術を使用して遺伝子型が決定された。単極性症例のサブセット(いいえ=1043)およびGENESISコントロール(いいえ=418)は、セケノムによって遺伝子型が決定された後、追加のカーディフコントロール(いいえ=378)。

Sequenom ジェノタイピング。rs1006737の個々の遺伝子型判定は、Sequenom iPLEX Gold システムを使用して、Bioserve Biotechnologies Ltd(米国メリーランド州ローレル)によって実施されました。遺伝子型判定用のすべてのプレートには、症例、対照、ブランク、CEU サンプルが混在しており、遺伝子型判定の精度を測る基準となっています。すべての遺伝子型は、サンプルの同一性、罹患状態、および他の遺伝子型判定方法を使用して得られた遺伝子型判定を考慮せずに判定されました。

Amplifluor ジェノタイピング。対立遺伝子特異的PCR法 Amplifluor システム(Invitrogen Ltd、スコットランド、ペイズリー)は、メーカーの指示に従ってカーディフ研究所で実施され、対立遺伝子はAnalyst(LJL Biosystem Ltd、イングランド、サリー)を使用した蛍光偏光測定によって決定されました。Sequenom による遺伝子型判定では、DNA プレートに症例、対照、ブランク、ヨーロッパ系コーカサス人(CEU) サンプルが混在しており、サンプルの同一性、罹患状態、および他の遺伝子型判定方法を使用して得られた遺伝子型判定を考慮せずに遺伝子型が判定されました。

#### 統計分析

プラットフォーム間の遺伝子型コールの一致を評価した。ハーディ・ワインベルグ平衡からの逸脱は、 $\chi^2$ 適合度検定。サンプルセット間の遺伝子型と対立遺伝子の差異を検定し、該当する場合はオッズ比とその95%信頼区間を計算するために分割表を使用しました。Cochran-Armitage 傾向検定はGraphpad Instat(www.graphpad.com)を使用して実行しました。特定の対立遺伝子の疾患素因効果に関心があつたため、仮説検定には効果の方向が含まれており、特に指定がない限り、片側検定を報告しています。

これまでのWTCCC BDデータセットの表現型解析と一致して、<sup>19</sup>我々はロジスティック回帰を用いた探索的分析を行い、リスクアレルで増強されたシグナルを示した1つ以上の表現型変数を探した。双極性サンプルでは、以下の臨床変数を検査した:発症年齢、生涯の精神病発症、双極性感情障害尺度(BADDS)<sup>20</sup>躁病スコア、BADDS うつ病スコア、BADDS 精神病スコア、BADDS 不一致スコア、生涯における自殺念慮の発生、急速な循環の生涯の発生、および病気の発症の極性。単極性サンプルでは、発症年齢、精神病の生涯発生、BADDS うつ病スコア、最悪エピソード中の全般評価尺度(GAS)スコア、および自殺行動の生涯発生という臨床変数を検査しました。統合失調症サンプルでは、発症年齢、大うつ病エピソードの生涯発生、躁病エピソードの生涯発生、および自殺念慮の生涯発生という臨床変数を検査しました。

#### 結果

遺伝子型判定の品質は優れており、アッセイ間の一貫性も良好であった。

Affymetrix 500K アレイ:通話率=99.9%;ハーディ・ワインベルグ平衡(HWE)P-値、 $P>0.05$ 。

シーケンス:全体的な遺伝子型判定率=99.3%;HWE P-値、GENESISコントロール、 $P>0.05$ 。遺伝子型の一致:Sequenom と Affymetrix の両方で遺伝子型が判定された2911の遺伝子型(1321の対照群、1590の双極性障害症例)で3つの遺伝子型の不一致が観察されました(一致率=99.89%)。

アンプリフロー:全体的な遺伝子型判定率 = 99.8%;  
HWE-P-GENESiSコントロールとCardiffコントロールの価  
値、 $P > 0.05$ 。遺伝子型の一致: Amplifluor と Sequenom の  
両方で遺伝子型判定された 1315 の遺伝子型 (938 の単極性  
症例、377 の対照) で 1 つの遺伝子型の不一致が観察されま  
した (一致率 = 99.92%)。

rs1006737の遺伝子型分布は、すべてのコントロールお  
よび参照サンプルセットで非常に類似していた。

rs1006737 の遺伝子型分布は、異なるコントロール サンプ  
ルと参照サンプルのそれぞれで非常に類似しており、これ  
らのコントロールグループと参照グループのペアワイズ比  
較で有意差はありませんでした (補足表 1)。したがって、遺  
伝子型が決定された 2 つの追加の GENESiS およびカーディ  
フ献血者コントロールサンプルセット (つまり、WTCCC から  
独立したコントロール データ) を組み合わせて、単極性症  
例を比較できる単一の独立したコントロールグループを形  
成しました。

rs1006737のBDリスクアレルは、対照群や参照サンプルと  
比較して、再発性うつ病において有意に多く見られまし  
た。

再発性単極性うつ病症例と独立した新しい対照群との比較  
では、対照群と比較して症例群ではBDリスクアレルA (マ  
イナーアレル) が有意に過剰発現していることが示され  
た。 ( $P = 0.013$ )。同様に、WTCCC拡大参照サンプルとの  
比較では、統計的有意性のレベルが上昇した症例でAアレル  
の有意な過剰表現が示された。 ( $P = 3.9 \cdot 10^{-4}$ ) は、参照サン  
プルのサンプルサイズが大きいからです。表 1 と図 1 を参  
照してください。

rs1006737のBDリスクアレルは、対照群よりも統合失  
調症で有意に多くみられた。

統合失調症の症例とWTCCC対照群 (元の研究設計で使用さ  
れていたもの) の比較<sup>15)</sup> は、対照群と比較して症例群でA  
アレルの有意な過剰発現を示した。 ( $P = 0.034$ )。同様に、  
WTCCCとの比較では、

表1遺伝子型と対立遺伝子の分布とP-対照群、双極性障害、統合失調症、単極性障害の症例における値 C A C N A 1 C 多型 rs1006737

	遺伝子型の数/頻度				傾向 P値	対立遺伝子数/頻度		
	ん	AA	AG	GG		あ	グ	または (95%信頼区間)
新しいコントロール	1019	112 (11.0)	449 (44.1)	458 (44.9)		673 (33.0)	1365 (67.0)	
UP 症例	1165	155 (13.3)	535 (45.9)	475 (40.8)	0.013	845 (36.3)	1485 (63.7)	1.15 (1.02-1.31)
コントロール (WTCCC)	2636	336 (11.4)	1233 (42.0)	1367 (46.6)		1905年 (32.4)	3967 (67.6)	
SZケース	479	66 (13.8)	208 (43.4)	205 (42.8)	0.034	340 (35.5)	618 (64.5)	1.15 (0.99-1.32)
WTCCCが拡大 参照	11361	1252 (11.0)	4949 (43.6)	5160 (45.4)		7453 (32.8)	15269 (67.2)	
UP 症例	1165	155 (13.3)	535 (45.9)	475 (40.8)	$3.9 \cdot 10^{-4}$	845 (36.3)	1485 (63.7)	1.17 (1.07-1.27)
SZケース	479	66 (13.8)	208 (43.4)	205 (42.8)	0.043	340 (35.5)	618 (64.5)	1.13 (0.98-1.29)

略語: BP (WTCCC) 症例、WTCCC 分析における双極性障害症例、CI、信頼区間、OR、オッズ比、SZ 症例、統合失調症症例、UP 症例、単極  
性再発性うつ病症例、WTCCC、Wellcome Trust Case Control Consortium。

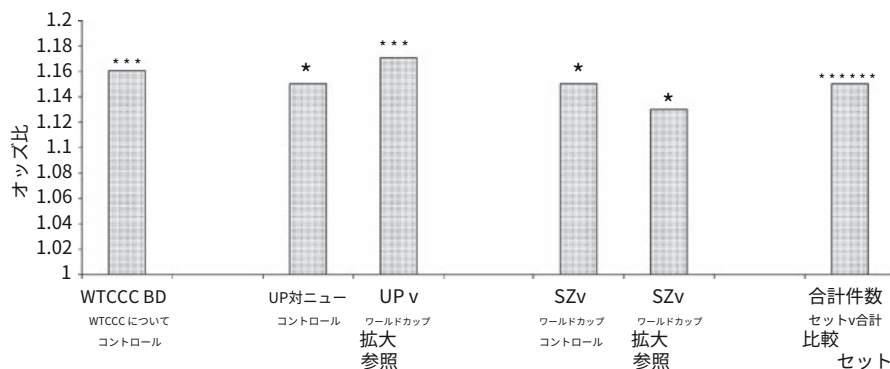


図1 オッズ比 C A C N A 1 C 症例群と対照群の多型 rs1006737。\*ポ <0.01; \*\*\*ポ <0.001;

\*\*\*\*\*ポ <10<sup>-6</sup>UP、単極性再発性うつ病症例、新規コントロール、GENESiS コントロールおよび Cardiff コントロールの組み合わせ、  
SZ、統合失調症症例、全症例セット、UK 双極性障害症例、単極性再発性うつ病症例および統合失調症症例の組み合わせ、全比較セ  
ット、WTCCC コントロール、GENESIS コントロールおよび Cardiff コントロールの組み合わせ。

拡大参照サンプルでは、その対立遺伝子が症例で有意に過剰発現していることが示された ( $P=0.043$ )。表1と図1を参照してください。

rs1006737の遺伝子型と対立遺伝子の分布は、BD、統合失調症、再発性単極性うつ病の間で有意差がなかった。

3つの異なる症例サンプル (BD、統合失調症、再発性単極性うつ病) における遺伝子型と対立遺伝子分布の比較では、有意差は見られなかった (わ:3-3および3-2分割表の分析、 $P>0.05$ )。

rs1006737のリスクアレルを用いた探索的遺伝子型-表現型解析

BDサンプルの探索的表現型解析では、検討された変数のうち、BADDSうつ病スコアのみがロジスティック回帰モデル内に保持されました ( $P=0.016$ )。BADDSうつ病スコアが59を超える双極性障害症例と59未満の双極性障害症例のアレル分布を比較すると、リスクAアレルはうつ病スコアが59を超える場合と有意に関連していることが示された ( $P=0.007$ 、臨床的には国際疾病分類 (ICD10) に少なくとも該当する重度のうつ病を少なくとも1回経験していることに相当します。<sup>22</sup>単極性および統合失調症のサンプルでは、ロジスティックモデルはロジスティック回帰モデル内で保持された変数を特定しなかった。ポ  $<0.05$ 。

## 議論

我々は、英国の白人の症例対照サンプルにおいて、rs1006737のBDリスクAアレルが、C A C N A 1 C 遺伝子は、再発性うつ病および統合失調症のリスクとも関連しています。効果サイズはテストされたすべての診断カテゴリで同様であり、3つの症例セット全体で遺伝子型または対立遺伝子分布に統計的に有意な差は見つかりませんでした。それぞれが参照 (コントロール) 個人とは有意に異なっていました。

この関連シグナルはゲノムワイドな有意水準で特定された ( $P=7.0\cdot 10^{-8}$ ) 4387人のBD症例と6209人の対照群のメタ分析で<sup>7</sup>

メタ分析の各構成要素データセットから関連性の証拠が得られました。元のWTCCC研究におけるBD症例対照分析の有意水準は $P=7.0\cdot 10^{-4}$

(両側) 興味深いのは、英国の双極性障害、再発性うつ病、統合失調症の症例を1つの複合気分精神病症例セットにまとめた場合 (いいえ=3509) とrs1006737の遺伝子型分布を英国の全比較セット (いいえ=15 316) では、関連性の有意性は、英国のBD症例対照サンプル ( $P=3.2\cdot 10^{-7}$  (両側検定) については図1を参照。フェレイラ研究における3つのBDデータセットのメタ分析を用いると、等紙<sup>7</sup> (そのうちの1つはWTCCC BDサンプル) と単極性うつ病と統合失調症の新しいデータは、

関連性の統計的有意性が強化される (今回は1桁以上、 $P=1.25\cdot 10^{-9}$ ) は、フェレイラ研究で報告されたBDメタアナリシスと比較して、等紙<sup>7</sup>

( $P=7.0\cdot 10^{-8}$  (補足表2))

本研究の強みは、英国の精神保健サービスから確認された症例を使用し、半構造化生涯精神医学面接と症例記録のレビューを含む同様の臨床方法を使用して評価したことです。さらに、関心のある多型の遺伝子型が決定され、コンポーネント比較サンプルセット (献血者対照、1958年出生コホート、または非精神疾患サンプル) 全体で非常に類似した遺伝子型分布を示す、英国の個人の非常に大規模な参照セットにアクセスできます。さらなる強みは、関心のある多型が、使用されたアッセイで優れた遺伝子型決定品質を備えており、プラットフォーム間での遺伝子型の高度の一致が実証されており、プラットフォーム間でデータを比較および組み合わせる際に信頼性が得られることです。

私たちの研究で使用された参照対象者のほとんどは、精神疾患を除外するためのスクリーニングを受けていない。これにより、症例との違いを識別する力が低下する傾向がある。生涯有病率が約1%の表現型 (BDや統合失調症など) では、この影響は最小限であることが知られているが、<sup>18</sup>うつ病などのより一般的な表現型にとっては、それが重要になる場合があります。うつ病の関連分析の検出力が低下する可能性があるにもかかわらず、私たちの研究では、再発性うつ病症例と参照サンプルの比較は有意であり、精神疾患を除外するためにスクリーニングされた対照群 (GENESIS) とその他の (スクリーニングされていない) 対照群および参照サンプルの間で、遺伝子型分布はよく似ていました。

いくつかの遺伝子は精神病理の比較的特定の領域のリスクに影響を与えるが、他の遺伝子はリスクに対してより一般的な影響を与えるという仮説が立てられている。<sup>5,23</sup>診断カテゴリのレベルでは、私たちのデータではBD、単極性うつ病、統合失調症の症例セットを区別することができず、この遺伝子座が気分精神の臨床スペクトル全体にわたって比較的一般的なリスク増加に寄与していることを示唆しています。

双極性障害症例セット内の探索的遺伝子型-表現型ロジスティック回帰分析で保持された唯一の変数は、BADDSうつ病スコアであり、スコアが増加するほどリスクアレルとの関連性が高まりました。これは、この遺伝子座が病気のうつ病の側面に特に影響を与える可能性があることを示唆しています。言い換えると、この遺伝子座は、個人の全体的な臨床像を分類するために現在使用されている診断カテゴリに関係なく、うつ病に対する感受性に主に影響している可能性があります。この仮説は、独立した、できれば大規模なBDサンプル、および気分精神スペクトラム全体の他のサンプルでテストする必要があります。ここで調査されたサンプル内で観察された同様の効果サイズを考えると、非常に大規模な系統的研究が期待できます。

この多型における表現型の表現を精緻化するには、サンプル（できればさらに幅広い神経精神疾患の範囲）の収集が必要になるかもしれない。最近報告された再発性うつ病に関する遺伝関連情報ネットワーク（GAIN）コンソーシアムの研究では、この多型における関連性について名目上有意な証拠が報告されたことは興味深い。CACNA1C、<sup>24</sup>

ただし、遺伝子型判定プラットフォーム（および一塩基多型セット）は WTCCC 分析で使用されたものとは異なっていることを認識することが重要です。CACNA1C 統合失調症の GWAS でこれまでに報告された上位ヒットの中に、この遺伝子は含まれていない。現在、公開されている統合失調症の GWAS データは非常に少なく、CACNA1C 控えめな（したがって、トップヒットには入らない）<sup>25</sup> 利用可能なすべてのデータセットにわたって体系的なメタ分析とメガ分析を実施することが重要になります。

GWAS メタ分析から明らかになる初期の堅牢な関連性は、表現型効果のスペクトルが比較的広い遺伝子座に偏っていることが予想されます。その理由は、現在、幅広い臨床像が考えられる診断カテゴリに依存しているため、異なる研究者が収集したサンプルに表される症例の臨床スペクトル間には、大きなばらつきが生じることが避けられないからです。たとえば、重症度、治療反応、症状プロファイル、他の臨床症候群との「併存疾患」、機能障害、家族性負荷、曝露または環境誘因など、潜在的に重要な変数に、重要な系統的ばらつきが生じる可能性があります。<sup>26</sup> したがって、このようなサンプルから最も容易に出現する可能性のある遺伝子座は、広範な表現型スペクトルにわたってリスクを与える遺伝子座である。より具体的な表現型リスクを与える遺伝子座を特定するには、表現型の精緻化などの異なるアプローチが必要になる可能性がある。<sup>19</sup> 複数の大規模で特性が明確に把握されたサンプルを使用します。<sup>27,28</sup>

要約すると、同様の方法論を用いて臨床的に確認および研究された英国のサンプルでは、同じリスクアレルが CACNA1C 分類上 BD、統合失調症、再発性大うつ病のリスクが高まります。これは、気分障害および精神障害の臨床的範囲全体にわたって、精神疾患に対する感受性の生物学的基盤に重複があることを明確に示しています。主要な精神疾患の病因をより深く理解することに貢献することに加えて、このような知識は、精神疾患の病理学を形成する上で有用であり、臨床的記述のみに基づく診断および分類システムへの依存から、臨床で遭遇する精神疾患の根底にある生物学的特徴をよりよく反映する体系へとこの分野を移行させます。これは患者にとって大きな利益となります。

## 利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言する。

## 謝辞

私たちの研究に参加、または協力してくださったすべてのの方々に感謝いたします。サンプル収集の資金は、ウェルカムトラストと医学研究評議会からの助成金によって提供されました。遺伝子型判定の資金は、ウェルカムトラストからの助成金によって提供されました。ウェルカムトラスト ケース コントロール コンソーシアム (WTCCC) に関わってくださったすべてのの方々に感謝いたします。

## 参考文献

- 1 McGuffin P, Katz R. うつ病と躁病の遺伝学  
うつ病. Br J 精神医学 1989年;155:294-304.
- 2 McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. ザ  
双極性感情障害の遺伝性と単極性うつ病との遺伝的關係. アーチジェン  
精神医学 2003年; 60:497-502.
- 3 Berrettini WH. 統合失調症と双極性障害は関連しているか？  
家族および分子研究のレビュー. 生物精神医学 2000年;48: 531-538.
- 4 Bramon E, Sham PC.  
統合失調症と双極性障害：レビュー. Curr 精神科の代表 2001年;3:332-  
337.
- 5 クラドック N, オーウェン MJ.  
クレベリニアン二分法. Br J 精神医学 2005年;186:364-366. 6 Cardno  
AG, Rijsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P. 双子  
精神病症状間の遺伝的關係の研究. アメリカンジャーナル精神医学 2002  
年;159:539-545.
- 7 フェレイラ MA, オドノヴァン MC, メン YA, ジョーンズ IR, ルダーファー DM,  
ジョーンズ L 等共同ゲノムワイド関連解析により、双極性障害における  
ANK3 と CACNA1C の役割が裏付けられました. ナット・ジュネット  
2008年;40:1056-1058年.
- 8 ウェルカムトラスト ケース コントロール コンソーシアム. ゲノムワイド関連  
7 つの一般的な疾患の 14,000 件の症例と 3,000 件の共通対照を対象とし  
た研究. 自然 2007年;447:661-678.
- 9 スカラー P, スモラー JW, ファン J, フェレイラ MA, ベルリス RH, チェンバート K 等  
その他. 双極性障害の全ゲノム関連研究. モル精神医学 2008年;13:558-  
569.
- 10 ウィング JK, バボルト T, プルガ T, バーク J, クーパー JE, ギレル R 等 スキャン.  
神経精神医学における臨床評価のスケジュール. アーチジェン精神医学  
1990年;47:589-593.
- 11 McGuffin P, Farmer A, Harvey I. 多診断的応用  
精神病の研究における運用基準. OPCRIT システムの開発と信頼性.  
アーチジェン精神医学 1991年; 48:764-770.
- 12 アメリカ精神医学会. 診断と統計  
精神障害のマニュアル、第4版. アメリカ精神医学出版：ワシントン  
DC、1994年、886ページ。
- 13 グリーン EK, レイボルド R, マクレガー S, ゴードン・スミス K, ヘロン J,  
ハイド S 等統合失調症感受性遺伝子であるニューレグリン 1 が従来の診断  
の境界を越えて作用し、双極性障害のリスクが増大する. アーチジェン  
精神医学 2005年;62:642-648. 14 グリーン EK, レイボルド R, マグレ  
ガー S, ハイド S, ヤング AH,  
オドノヴァン MC 等双極性障害における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺  
伝的変異: 英国の 3000 人以上の個人を対象とした症例対照研究. Br J 精  
神医学 2006年;188: 21~25.
- 15 オドノヴァン MC, クラドック N, ノートン N, ウィリアムズ H, ピアース T,  
モスクヴィナ V 等ゲノムワイド関連解析と追跡調査による統合失調症に  
関連する遺伝子座の特定. ナット・ジュネット 2008年;40:1053-1055  
年.
- 16 シャム PC, スターン A, バーセル S, チェルニー S, ウェブスター M, ライスダイク F  
等 GENESIS: コミュニティベースの兄弟姉妹サンプルにおける不安とうつ  
病に対する脆弱性の複合指標の作成. ツインレス 2000年;3:316-322.
- 17 グリーン EK, グロゼバ D, レイボルド R, エルヴィッジ G, マクレガー S, クレイグ I  
等 P2RX7 は双極性障害および単極性障害の候補感受性遺伝子か? Am J  
Med Genet B 神経精神医学 Genet 2009年; 2009年1月21日にオンライン  
で公開; PMID 19160446.



- 18 Moskvina V, Holmans P, Schmidt KM, Craddock N. ケースの設計スクリーニングされていないコントロールを使用したコントロール研究。アン・ハム・ジュネット 2005年; 69:566-576.
- 19 クラドック N、ジョーンズ L、ジョーンズ IR、キロフ G、グリーン EK、グロゼヴァ D 等 GABA(A) 受容体が双極性障害表現型の構成要素に選択的な影響を及ぼすことを示す強力な遺伝学的証拠。モル精神医学 2008年; PMID 19078961.
- 20 クラドック N、ジョーンズ I、キロフ G、ジョーンズ L. 双極性感情障害障害次元尺度 (BADDs) – 双極性スペクトラム障害における生涯にわたる精神病理を評価するための次元尺度。BMC精神医学 2004年;4:19~28 ページ
- 21 Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. グローバル評価スケール。精神障害の全体的な重症度を測定する手順。アーチジェン精神医学 1976 年;33:766-771.
- 22 WHO. 国際疾病分類 10 分類- 精神および行動障害の診断基準の研究。世界保健機関:ジュネーブ、1993年、248ページ。
- 23 Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. 精神病の遺伝学: 統合失調症、双極性障害、混合性(または「統合失調感情性」)精神病の関係をモデル化します。統合失調症の雄牛 2009年;35:482-490、Advanceオンライン 2009年3月。
- 24 サリバン PF、デゲウス EJ、ウィレムセン G、ジェームズ MR、スミット JH、ザンドベルト T 等大うつ病性障害のゲノムワイド関連
- 障害: シナプス前タンパク質ピッコロの可能性のある役割。モル精神医学 2008年;14:359-375.
- 25 Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. ゲノムワイド関連精神医学の研究: 非精神医学的および精神医学的表現型の初期研究から得られた教訓。モル精神医学 2008年;13(7):649-653.
- 26 Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. 表現型と遺伝精神病の複雑さ。招待されたコメントええ統合失調症: 複数のまれな対立遺伝子によって引き起こされる一般的な病気。Br J 精神医学 2007年;190: 200-203.
- 27 精神科GWASコンソーシアム運営委員会。枠組み精神疾患のゲノムワイド関連研究を解釈するための。モル精神医学 2009 年;14:10~17.
- 28 精神疾患GWASの交差障害表現型グループコンソーシアム。精神疾患のゲノムワイド関連研究における表現型の分析。Br J 精神医学 2009年;195:97~99頁



この作品はクリエイティブ・コモンズ表示-非営利-ライセンスの下でライセンスされています。 変更禁止 3.0 非移植ライセンス。このライセンスのコピーを表示するには、<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> にアクセスしてください。

補足情報は、Molecular Psychiatry のウェブサイト (<http://www.nature.com/mp>) に掲載されています。