

心と行動の遺伝学

柳橋達彦[†]

IRYO Vol. 70 No. 4 (209–213) 2016

【キーワード】 遺伝率, 多因子遺伝, 22q11.2欠失症候群

精神疾患の遺伝要因

統合失調症, 気分障害 (うつ病や双極性障害), 摂食障害, 自閉症スペクトラム障害等の精神疾患の発症には, 遺伝要因と環境要因の両者が関わっている。精神疾患が発症する際には, その人が持っている生まれながらの体質 (遺伝要因) と生活習慣やストレスなどの影響 (環境要因) との両者が複雑に組み合わさって生じていると考えられている (図1)。図の左にいくほど発症に遺伝要因が強く影響し, 右にいくほど環境要因が強く影響している。環境要因が強く影響する疾患としては不慮の怪我などがあり, 遺伝要因が強く影響する疾患としてはデュシェンヌ型筋ジストロフィー等の単一遺伝子疾患がある。精神疾患は, 図の中央付近, 発症に両方の要因が関係している。

疾患の発症に対する遺伝要因の影響は, 双生児研究等によってより明確になってきた。遺伝的にまったく同一と考えられる一卵性双生児と, 遺伝的には50%の類似性があると考えられる二卵性双生児について, 疾患の発症頻度を比較することで, その疾患に対する遺伝要因と環境要因の影響の割合を推測できる。ある形質の発生に及ぼす遺伝要因の影響の割合を遺伝率という。遺伝要因がまったく関与しない

場合が0, すべて遺伝要因によって決定される場合が1となる。図2はメタアナリシスによってさまざまな疾患の遺伝率と有病率を示したものである。縦軸が遺伝率, 横軸が生涯有病率を示した。黒丸は主要な精神疾患, 白丸は遺伝が関連するとされる身体疾患を示した。自閉症スペクトラム障害や注意欠如・多動性障害等の発達障害, 統合失調症や双極性障害等のいわゆる内因性精神疾患は遺伝率が高い。摂食障害や大うつ病 (双極性障害ではないうつ病) は環境要因が大きいことがわかる。最近, *BRCA1* 遺伝子変異の有無と乳がんの罹患率との関係が社会的に話題になっているが, 自閉症スペクトラム障害や統合失調症の遺伝率の方がはるかに高いことがわかる¹⁾。

精神疾患の原因遺伝子の探索

人の心や行動を司る遺伝子は, 遺伝学, 脳科学の研究者の長年の興味の対象である。そのアプローチにはいくつかの方法がある。一つは特定の精神疾患や行動の異常をもつ人を大規模に集めて, 共通する遺伝子の変化があるのかを調べるゲノムワイド関連解析等の方法がある。もう一つは既知の疾患や家族例等の比較的小規模な集団において, 遺伝子型と表現

駒木野病院 児童精神科 [†]医師

著者連絡先: 柳橋達彦 駒木野病院 児童精神科 〒193-8505 東京都八王子市裏高尾町273

e-mail: yagiyagi@z2.keio.jp

(平成28年1月5日受付, 平成28年2月12日受理)

Genetics of Psychiatric and Behavioral Disorders

Tatsuhiko Yagihashi, Department of Child Psychiatry, Komagino Hospital, Tokyo

(Received Jan. 5, 2016, Accepted Feb. 12, 2016)

Key Words: heritability, multifactorial inheritance, 22q11.2 deletion syndrome

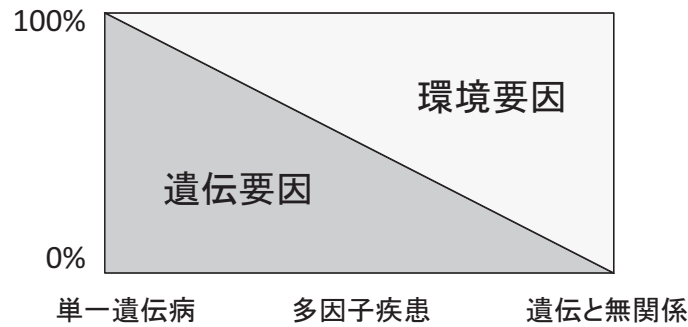


図1 遺伝要因と環境要因の割合

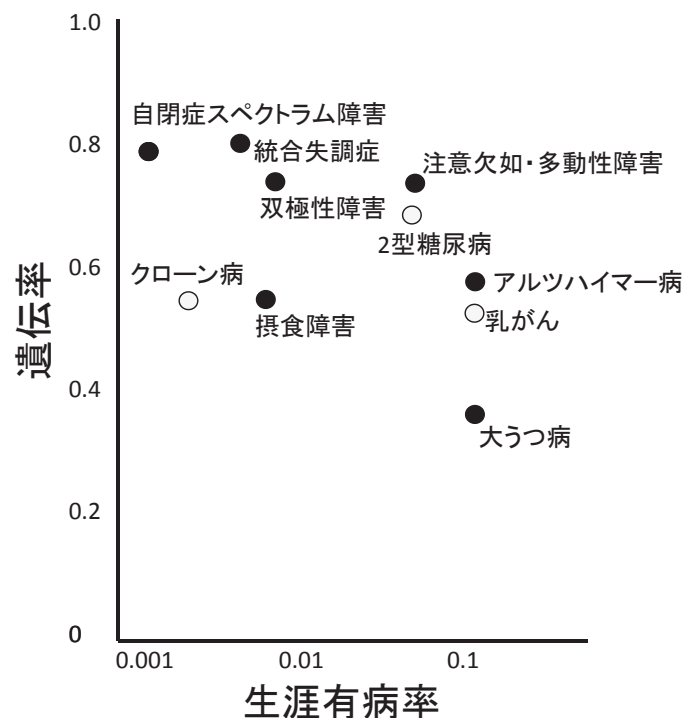


図2 精神疾患の遺伝率 (Sullivan ら, 2012を参考に作成)

型の差異を詳細に調べる，genotype（遺伝子型）－phenotype（表現型）研究のような手法がある。

統合失調症を例に，どのような原因遺伝子が明らかになっているかを図3に示した．図は横軸がその変異・多型の頻度，縦軸が疾患発症に与える相対危険度を示す．一塩基多型解析等により得られた結果（図3の丸印）は多数あるが，相対危険度が高々1.2－1.5倍程度である¹⁾．すなわち統合失調症の有病率が0.5%とすると，変異を持っていると0.6%になるという程度であり，疾患の原因を十分説明しているとはいえない．比較ゲノムハイブリダイゼーション法の普及により，家族例の解析等により統合失調症と染色体の一部の欠失や重複との関連が報告されるようになった（図3の四角印）．これらは一塩基多

型（図3の丸印）に比べると頻度は低いが相対危険度が大きい（図3の四角印）．現在知られている中では22番長腕の欠失は，最も相対危険度が高い遺伝子変異である．しかし，統合失調症患者の中では22番長腕の欠失を有する患者はごく一部である．これらの研究を総括すると，図4のようなモデルが想定される．統合失調症の発症に影響する数個の遺伝子を両親が持ち，そのいくつかを子が引き継ぐ．影響が大きい遺伝子をたまたま多く引き継ぎ（場合によっては突然変異でさらに加わることもある），発症の確率が高まり，さらに環境要因等が加わり発症に至るというモデルである．患者の親や兄弟が統合失調パーソナリティー等，顕在発症までは至らないが，軽微な特徴を有することが少なくないことから臨床

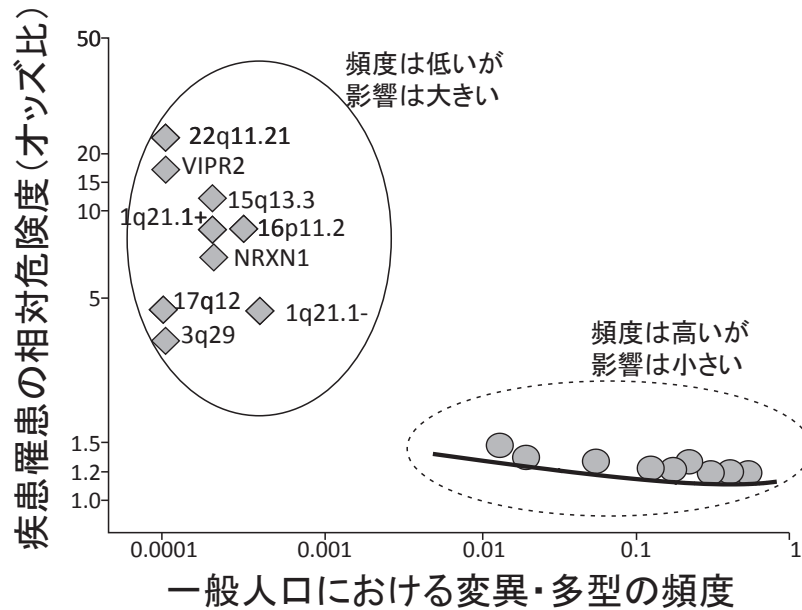


図3 統合失調症の発症に関連する遺伝子変異・多型 (Sullivan ら, 2012を参考に作成)

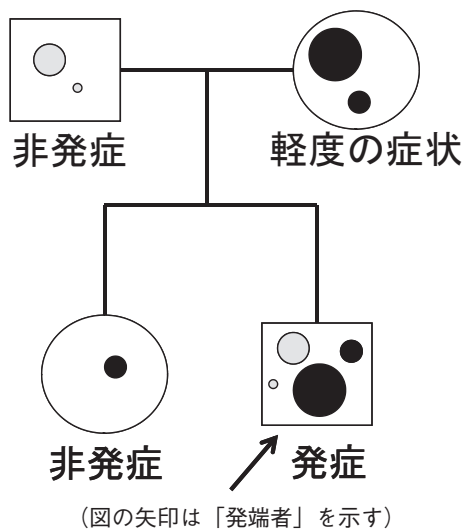


図4 精神疾患発症の遺伝学的モデル

的にも受け入れやすいモデルといえる。

すなわち、精神疾患のほとんどは、上記のような小さい影響の遺伝子の組み合わせで発症するため多因子遺伝といえる。現時点では遺伝子検査が精神疾患の診断に役に立つには至らない。なぜなら、影響の大きい変異は頻度が低く、頻度の高い多型は影響が小さいため疾患を予測するほどの情報は得られない可能性が高い。今後、次世代シーケンサーのような技術により、これらの遺伝子を網羅的に解析できるようになれば、数10もしくは数100の遺伝子変異・多型の有無により、疾患のリスクを推測できる計算式が開発されるかもしれない。

精神や行動の特徴が解明されている遺伝性疾患

既知の遺伝性疾患の遺伝子型と表現型を詳細に調べるアプローチも、人の心や行動を司る遺伝子の解明の一つの方法である。既知の遺伝性疾患や遺伝子変異と精神疾患や行動上の特徴を表に示した。

22q11.2欠失症候群は先天性心疾患、免疫不全、口蓋裂、低カルシウム血症等を呈する。22番染色体長腕の部分欠失が原因の隣接遺伝子症候群である。上記に述べたように22q11の欠失は統合失調症との関連が明らかになっている²⁾。22q11.2欠失症候群は22q11上の複数の遺伝子が通常2個あるところが1個しかない。この中のいずれかの遺伝子が統合失調症の発症に関わると考えられる。一つは *COMT* 遺伝子が影響すると推測されている。*COMT* 遺伝子はカテコラミンの代謝に関わるタンパクをコードするため、統合失調症のドーパミン仮説と関連することが推測されている。一方22q11.2欠失症候群の患者すべてが統合失調症を発症するわけではないため、*COMT* 遺伝子以外の多型が存在することで初めて発症に至るのかもしれない。図4の個々の遺伝子の影響は単純な足し算ではなく、相互作用によってより相対危険度が高まる可能性もあり、今後の研究が期待される。

ウィリアムズ症候群も脳科学者にとって非常に興味深い遺伝性疾患である。ウィリアムズ症候群は、

表1 既知の遺伝性疾患と精神疾患や行動上の特徴

疾患名	原因遺伝子の座位	精神症状
22q11.2欠失症候群	22q11	統合失調症
ウィリアムズ症候群	7q11	視空間認知障害、過度な社交性
プラダーウィリー症候群	15q11-13	強迫性障害、視空間認知の優秀性、過食・盗食
結節性硬化症	9q34, 16p13.3	自閉症スペクトラム障害
脆弱X症候群	Xq27.3	自閉症スペクトラム障害



図5A

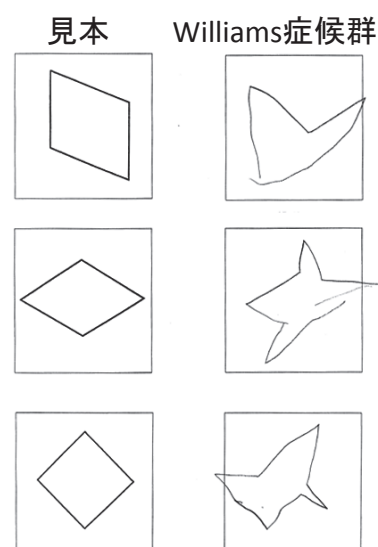


図5B

ウィリアムズ症候群の図形模写 (Bihrlé ら, 1989を元に作成)

大動脈弁上狭窄、高カルシウム血症、低身長、知的障害等を呈する。7番染色体長腕の部分欠失により生じる隣接遺伝子症候群である。視空間認知障害と過度な社交性が特徴的である。図5Aに図形の模写の結果を示した。同様に知的障害を呈するダウン症候群は図形の全体を捉え細部を無視する傾向があるが、ウィリアムズ症候群は細部に注目するあまり全体の構成が不良となる³⁾。図5Bは自験例の患者の図形模写である。角の数を一致させようとするあまり全体の構成が無視されている。患者は軽度知的障害を有するが、話し言葉は流暢であり、日常のコミュニケーションに支障はなく、図形の認識や書字に極端な苦手さを有する。視空間認知障害や書字障害の遺伝的要因として注目されている。また、ウィリアムズ症候群の過度な社交性は、自閉症の社交性の障害と関連してそのメカニズムの解明に注目されている。欠失している7番染色体長腕上の *LIMK1* 遺

伝子等との関係性が想定されている。

最後にプラダー・ウィリー症候群は、父由来の染色体15q11-q13領域の異常に起因し、肥満、知的障害、性腺機能低下等を呈する。言語機能に比較して視覚運動処理能力が優秀で、ジグソーパズルに驚異的な能力を発揮する場合があります。視空間認知障害を呈するウィリアムズ症候群と対比される。精神症状・行動の特徴として、強迫症状、頑固さ、癇癪^{かんしゃく}、執念深さが特徴的であり、セロトニンとの関連が研究されている⁴⁾。

● 今後の課題

本論文では心と行動を司る遺伝子について概説した。遺伝学的な研究は次世代シーケンサー等により、詳細かつ広範囲に調べることが可能になってきている。今後、図3における中間領域、すなわち頻度・

影響ともに中程度の影響をもつ変異・多型が明らかになってくるであろう。しかし、遺伝学的検査の進歩により、心と行動を司る遺伝子が解明されるほど楽観的ではない。一つの精神疾患が複数の原因により発症する異質なものの集まりであることが明らかになるにつれ、精神症状の標準化や数値化が課題になっている。これまでの問診や観察に依存した精神疾患があるかなしかの2分法では不十分であり、機能的MRIや神経心理学的検査など数量化が可能な指標（中間表現型 Intermediate phenotype）の開発が必要である⁵⁾。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architecture of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012 ; 10 : 13 : 537-51.
- 2) Bassett AS, Chow EW, Husted J et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A*. 138(4) : p307-13, 2005
- 3) Bihle AM, Bellugi U, Delis D et al. Seeing either the forest or the trees : dissociation in visuospatial processing. *Brain Cogn* 1989 ; 11 : 37-49.
- 4) Ho AY, Dimitropoulos A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010 ; 6 : 107-18.
- 5) Mark W, Touloupoulou T. Cognitive intermediate phenotype and genetic risk for psychosis. *Curr Opin Neurobiol* 2015 ; 36 : 23-30.