

2016年1月7日

## 不安症の新規遺伝子を発見 —不安症に共通するメカニズム解明の糸口—

### 概要

帝京平成大学（沖永寛子 学長）の音羽健司 教授と米国バージニア・コモンウェルス大学のジョン・ヘッテマ 准教授らの国際共同研究グループ<sup>\*1</sup>は、不安症（全般性不安症、パニック症、恐怖症）に共通する疾患感受性遺伝子<sup>\*2</sup> 2か所を発見しました。

不安症はこれまで神経症と呼ばれてきたものですが、不安反応が過剰に長期間持続するために日常生活に支障をきたす疾患です。不安症には、全般性不安症、パニック症、社交不安症、恐怖症などがあり、比較的頻度の高い疾患です。これまでの研究から不安症には遺伝的要因が関与することが報告されてきましたが、確立した遺伝部位はいまだに見出されていません。

そこで今回、米国、欧州、オーストラリアを中心とした研究者による国際共同研究グループ（ANGST コンソーシアム<sup>\*1</sup>）を結成し、総計 18,000 人を対象とした全ゲノム関連解析（GWAS）<sup>\*3</sup> のメタ解析<sup>\*4</sup> を行い、不安症の発症に関与する遺伝子の探索を行いました。解析には従来の患者・健常者を比較する方法と、不安に固有の因子を用いて全対象者を調べる方法の 2 通りを行いました。解析の結果、患者・健常者を比較する方法では 3 番染色体に位置する非コード RNA<sup>\*5</sup> 領域上の特定の遺伝子変異が、また全対象者を調べる手法では 2 番染色体に位置する *CAMKMT* 遺伝子<sup>\*6</sup> 上の特定の遺伝子変異が不安症のなりやすさに関係することが分かりました。

今後は上記の遺伝子領域が不安症の発症に影響を与えるメカニズムを解明することで、新しい診断法や治療薬の開発、さらには予防方法の解明に結びつくことが期待できます。本研究は、米国の科学雑誌『*Molecular Psychiatry*』に掲載されるのに先立ち、オンライン版に掲載されます（米国東部時間 1 月 12 日付）。

## ※1 国際共同研究グループ (ANGST コンソーシアム)

帝京平成大学大学院 臨床心理学研究科

(元 東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野 助教)

教授 音羽 健司 (おとわ たけし)

クィーンズランド大学 クィーンズランド脳研究所

研究員 Enda M. Byrne (エドナ・M・バーン)

教授 Naomi R. Wray (ナオミ・R・レイ)

エラスムス・メディカル・センター 疫学部門

研究員 Karin Hek (カリン・ヘック)

教授 Henning Tiemeier (ヘニング・ティーマイヤー)

フローニンゲン大学 精神科

教授 Albertine J. Oldehinkel (アルベルティーンヌ・J・オルデヒンケル)

ローザンヌ大学 精神科

教授 Martin Preisig (マーティン・プレシック)

グライフスヴァルト大学 精神科 心理療法科

教授 Hans Jürgen Grabe (ハンス・ヨルゲン・グラーベ)

アムステルダム自由大学 生物心理学

教授 Dorret Boomsma (ドレット・ブームスマ)

バージニア・コモンウェルス大学 バージニア精神行動遺伝学研究所

研究員 Minyoung Lee (ミンヨン・リー)

准教授 John M. Hettema (ジョン・M・ヘッテマ)

## 背景

不安症は不安反応が過剰かつ長期間持続するために日常生活に支障をきたす疾患です。従来は神経症と呼ばれてきましたが、1980年発刊のDSM<sup>※7</sup>-IIIからは不安障害に、2013年発刊のDSM-5からは不安症群に分類されています。不安症群には、全般性不安症、パニック症、社交不安症、恐怖症などがあり、わが国の疫学調査では何らかの不安症の生涯有病率は約9%と比較的頻度の高い疾患であることが知られています。

不安症には遺伝要因が推定されており、双生児を用いた研究から遺伝の関与する割合が4割程度ということが知られています。これまでに不安症の遺伝疫学的解析では、不安に関連する神経伝達系やストレス反応系の候補遺伝子を対象とした関連解析が行われてきましたが、確立した遺伝部位はいまだに見出されていません。近年行われるようになった遺伝疫学的解析手法の1つである全ゲノム関連解析(GWAS)では、ヒトゲノム上の全遺伝子について網羅的に検討することで、これまでに知られていなかった遺伝子や最初の鍵となる遺伝子の発見に結びつくことができました。

そこで今回、米国、欧州、オーストラリアを中心とした研究者による ANGST コンソーシアムが結成され、各施設で行われた GWAS の結果を一つにまとめるメタ解析の手法を使い、不安症の疾患感受性遺伝子を解明する試みを行いました。

## 研究手法と成果

今回の研究では、これまでに報告された中では最大規模となる 9 つの白人集団計 18,000 人に対して行った GWAS のメタ解析を行いました。不安症（全般性不安症、パニック症、社交恐怖、広場恐怖症、限局性恐怖症）に共通する疾患感受性座位を見出すために、(1) 何らかの不安症をもつ患者と健常対照者の比較（患者-対照解析）と、(2) 全対象者に対して不安症に共通する要因をどの程度もっているかを示す、因子分析<sup>\*8</sup>による因子得点を用いた解析（因子得点解析）の 2 通りの解析を行いました。上記それぞれの解析手法に対して、650 万個の一塩基多型（SNP）<sup>\*9</sup>部位を調べ、全ての解析結果を合わせたメタ解析を行いました。その結果、患者-対照解析では 3 番染色体に位置する非コード RNA 領域が、因子得点解析では 2 番染色体に位置する *CAMKMT* 遺伝子が、それぞれ不安症のなりやすさに関係する遺伝子として検出されました。

ANGST グループはさらに、遺伝的リスクを示すポリジェニックスコア<sup>\*10</sup>を用いて、これまでに報告された他の精神疾患との遺伝的重なりを検討しました。その結果、統合失調症や双極性障害では関連が低く、不安症とうつ病とで有意な関連を認めました。

## 今後の期待

不安は健康な人でも感じる通常の情動反応であり、病的な反応と健常な反応の区別がつけにくいことから、不安を全ての個人がもつ連続的な指標として解析した今回のような研究手法は不安症の疾患感受性遺伝子を見つけるには有利と考えられます。さらに、不安症どうしは相互に併存して発症することが報告されています。1 つの遺伝的な変異が 2 種類以上の疾患と関連することは多面的関連（pleiotropy）と呼ばれており、本研究の成果は不安症に共通する病態生理メカニズムの解明に重要な意味を持つと考えられます。今回の研究で発見された疾患感受性遺伝子の機能を解明することで、今後は不安症の新しい診断法や治療薬の開発、さらには予防方法の解明に結びつくことが期待できます。

## 原論文情報

Takeshi Otowa\*, Karin Hek\*, Minyoung Lee\*, Enda M Byrne\*, Saira S Mirza, Michel G Nivard, Timothy Bigdeli, Steven H Aggen, Daniel Adkins, Aaron Wolen, Ayman Fanous, Matthew C Keller, Enrique Castelao, Zoltan Kutalik, Sandra Van der Auwera, Georg Homuth, Matthias Nauck, Alexander Teumer, Yuri Milaneschi, Jouke-Jan Hottenga, Nese Direk, Albert Hofman, Andre Uitterlinden, Cornelis L Mulder, Anjali K Henders, Sarah E Medland, Scott Gordon, Andrew C

Heath, Pamela AF Madden, Michelle Pergadia, Peter J van der Most, Ilja M Nolte, Floor VA vanOort, Catharina A Hartman, Albertine J Oldehinkel, Martin Preisig, Hans Jürgen Grabe, Christel M Middeldorp, Brenda WJH Penninx, Dorret Boomsma, Nicholas G Martin, Grant Montgomery, Brion S Maher, Edwin J van den Oord, Naomi R Wray, Henning Tiemeier, and John M Hettema#, "Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders", *Mol Psychiatry*, doi: 10.1038/MP.2015.197

(\*co-first authors, #corresponding author)

※本研究の一部は、日本学術振興会・優秀若手研究者海外派遣事業の助成を受けて行われました。

## 補足説明

### ※1 **ANGST** コンソーシアム

ANGSTはAnxiety NeuroGenetics Studyの略。不安症の病態を解明するために結成された、米国を中心に欧州各国からなる国際共同研究グループ。

### ※2 **疾患感受性遺伝子**

単一遺伝子病の原因遺伝子のように遺伝子に変異があると必ず発症するというものではなく、変異があると発症しやすくなったり、逆に発症しにくくなったりする遺伝子。

### ※3 **全ゲノム関連解析 (GWAS)**

GWASはGenome Wide Association Studyの略。ヒトゲノム全体の頻度の高い変異(SNP)について、30万~100万の部位を一度に調べる遺伝的関連解析を指す。

### ※4 **メタ解析**

2つ以上の統計解析結果を合わせる際に、それぞれの解析結果でばらつきのある面を統計学的に排除し、偏りのない合算をする手法。

### ※5 **非コードRNA**

タンパク質へ翻訳されないRNAであり、機能はまだ十分に解明されていない。マイクロRNAなどの機能性をもつことがあり、近年は基本的な代謝や細胞分化などの様々な生命現象に関与することが知られるようになってきている。

### ※6 **CAMKMT** 遺伝子

カルシウム結合タンパク質であるカルモジュリンのメチル基転移酵素をコードする遺伝子。カルシウム依存性シグナリングで重要な役割を持ち、細胞内情報伝達に関与することが知られている。

### ※7 **DSM**

精神疾患の診断と統計のためのマニュアル。米国精神医学会が作成した、世界的に用いられている精神疾患の診断基準で、現在は第5版が用いられている。

### ※8 **因子分析**

多数の観測変数の背後に少数個の潜在因子を想定し、潜在因子によって変数を説明することを目的とする解析手法

#### ※9 一塩基多型 (SNP)

SNP は Single Nucleotide Polymorphism の略。ヒトゲノムは約 30 億塩基対からなるが、個々人を比較するとその塩基配列には違いがある。この塩基配列の違いのうち、集団内で 1%以上の頻度で認められるものを多型と呼び、一塩基違いの SNP が最も多い。遺伝的な個人差を知る手がかりとなる。

#### ※10 ポリジェニックスコア

精神疾患などのありふれた疾患では小さな効果をもつ多数の座位が疾患に関与しているという仮説から、全ゲノム解析結果を用いて個々の多型に重みづけをし、ゲノム全体でのリスク分析を行う解析手法。

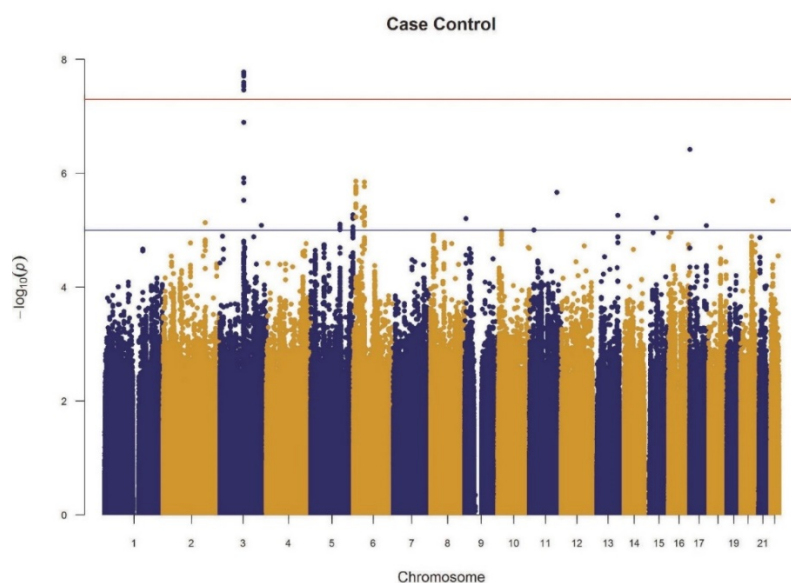


図 1 症例-対照解析による GWAS のメタ解析結果

縦軸のうち、上の茶色の横線は  $p=5 \times 10^{-8}$  を表しており、統計的に有意な関連がみられることを示している。横軸は染色体の位置を表す。図中では最も有意な関連を認めたものとして、3 番染色体の非コード RNA (*LOC152225*) 上の一塩基多型 (SNP) の rs1709393 が見出された ( $p=1.65 \times 10^{-8}$ )。

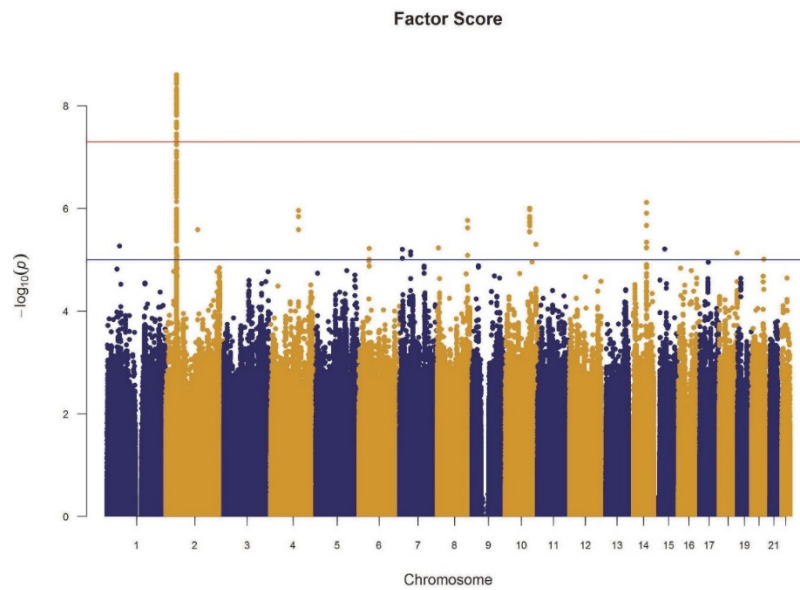


図2 因子得点解析による GWAS のメタ解析結果

図1と同様に最も有意なものとして、2番染色体の *CAMKMT* 遺伝子上の一塩基多型 (SNP) の rs1067327 で  $p=2.86 \times 10^{-9}$  と強い関連が認められた。

<研究、取材に関する問い合わせ>

帝京平成大学大学院 臨床心理学研究科  
教授 音羽 健司 (おとわ たけし)

E-mail: t.otowa@thu.ac.jp

<本リリース発信元>

帝京平成大学 総務課 担当：谷次

TEL: 03-5843-3111