

課題F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

1) 研究課題名

「大規模ゲノムタイピングと情報解析による気分障害の病態メカニズムの解明」

2) 所属機関名 / 氏名

理化学研究所ゲノム医科学研究センター 統計解析研究チーム チームリーダー
高橋 篤

3) 目的

本研究では、学校法人藤田学園が収集する気分障害の患者サンプルおよび家系・コホートサンプルを用いて、独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターにおいてゲノムワイド関連研究をはじめとした網羅的解析を実施し、気分障害の遺伝的、環境的リスクを同定することを目的とする。

4) 概要

気分障害（うつ病・双極性障害）の発症メカニズムに関連する分子・システムを、遺伝環境要因の統計学的相互作用を解析することで新規に同定することを目指す。このため、学校法人藤田学園と独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターは、共同で業務を行う。

1) 集団サンプルの全ゲノム解析

独立行政法人理化学研究所ゲノム医科学研究センターでは、気分障害の発症メカニズムに関連する分子・システムを解明するために、学校法人藤田学園から提供される、様々な環境要因を具備した気分障害患者集団サンプルについて、網羅的遺伝型タイピングにより遺伝型データを取得し、得られたデータから環境的要因と遺伝的要因の相互作用を統計学的手法を用いて、統合的な情報解析を実施する。

2) 家系・コホートサンプルの作成と全ゲノム解析

藤田学園側で収集した家系サンプル、コホートサンプルについても、集団サンプルと同様に、網羅的遺伝型タイピングを行う。得られた遺伝型データを用いて遺伝学的情報解析を行うが、家系やコホートのデータの分析は集団サンプルの場合と異なるので、それぞれに適した方法を用いる。例えば、家系サンプルについては連鎖解析が有効である。また、家系サンプルではメンデルの法則を厳密に適用できるので、より詳細な論理が適用できる。コホートサンプルについては生存時間分析などが有効である。例えば、Kaplan-Meier 法や Cox 比例ハザードモデルを用いる方法があるが、生存時間分析については、通常の方法とは異なり、遺伝的データの特性を考慮した方法を用いる。

3) 新規気分障害発症リスクを用いた診断・治療薬開発ツールの研究

同定した遺伝・環境リスクを考慮し、どの遺伝子あるいは環境要因を利用すれば効率的に診断につながられるかを検討する。その際、「候補」となりうる遺伝子に関して、target resequencingを行うことで、真のリスク多型を同定することも同時に行う。このような診断・治療薬開発ツールは藤田学園と理研の両方が協力して行う。精神科が得意とする分野と、遺伝学やゲノム解析技術を得意とする分野の融合に寄り、効率的な手法を開発する。

診断・治療薬開発ツールの作成には、通常統計学で行う検定や推定だけではなく、「予測」が重要である。理化学研究所ゲノム医科学研究センターでは、遺伝的データと環境データを組み合わせた、個人の表現型の予測アルゴリズムを複数発表しており、既発表の方法を参考にして有効な方法を用いる。用いる手法はロジスティックモデルやベイズモデルであるが、更に有効な方法があれば、それも組み入れる。

5) 実施体制

