

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32409
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20H03605
研究課題名(和文) 双極性障害トリオ試料におけるポリジェニックリスクスコアを用いた画像-遺伝子研究

研究課題名(英文) An imaging-genetic study using polygenic risk scores in trio samples of bipolar disorder

研究代表者
松尾 幸治 (MATSUO, Koji)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：00292912
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は双極性障害の生物学的基盤を解明するために患者、きょうだい、親の神経画像および遺伝子リスクスコアと用いて遺伝的な発症リスクとそれに関する脳の部位を特定することを目的としている。現在、10組の患者および家族の協力を得ており、目標まであと5組であるが、予備的解析を行っている。遺伝子リスクスコアが高い人は双極性障害の脳基盤である前部帯状回、背外側前頭前野や扁桃体の異常がみられることを仮定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、双極性障害の生物学的基盤が脳の病態及び遺伝子との関連について強固なエビデンスを得ることができ、双極性障害の原因解明やその後の治療法の開発の端緒となる。

研究成果の概要(英文)：The goal of this study is to identify genetic risk and associated brain regions using neuroimaging and genetic risk scores of patients, siblings, and parents to elucidate the biological basis of bipolar disorder. We are currently working with 10 trio samples, and although we are still 5 trio samples short of our goal, we are conducting preliminary analyses. We hypothesize that people with high genetic risk scores will have abnormalities in brain regions associated with the biological basis of bipolar disorder, such as anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex, and amygdala.

研究分野：精神医学

キーワード：双極性障害 神経画像 遺伝子 リスクスコア 背外側前頭前野 前部帯状回

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

双極性障害では精神疾患の中でも遺伝性が高いと言われている。例えば、一卵性双生児における発症の一致率が二卵性双生児における発症の一致率に比べて高く、大規模な全ゲノム関連研究によって、カルシウムチャンネルに関わる遺伝子などの配列の遺伝子多型と疾患リスクの関連が見出された。われわれは、別の方法として、これまで両親にはなく、子で新たに生じた「デノボ点変異」を網羅的に解析するために、双極性障害患者とその両親のトリオ家系で、全エクソンの塩基配列を解読し、子の42人に合計70個の遺伝子でデノボ点変異があり、残りの37人はデノボ点変異を持っていないことを見いだした(Katoka Mol Psychiatry2017)。しかしながら、このような見いだされた各々の遺伝子が診断に与える効果量は小さく、これらの知見から本疾患の原因解明や治療法・診断法の開発にまで至っていない。最近、こうしたリスク遺伝子の関連性をスコア化した polygenic risk score (PGRS) という方法が開発されたが、PGRS に関しての双極性障害のトリオ家系での検討は限定的である。

双極性障害のバイオマーカーのひとつとして、神経画像研究がある。MRI などの装置を用いて脳形態的、脳機能的異常を見いだす方法であるが、これまで国内外で非常に多くの報告がなされ、メタ解析においても前部帯状回、背外側前頭前野、島、海馬、扁桃体といった、情動の回路に関わる部位の異常が双極性障害で一貫して認められている。最近、サンプル数も大きく国際的な ENIGMA study にみられるような大きなプロジェクトで報告されたり、われわれも多施設共同研究において、双極性障害患者は、上記の部位が健常者より小さく、うつ病より、前部帯状回、背外側前頭前野の灰白質体積が小さいことを見いだした(Matsuo, CerebCortex2019)。また、MRI の家族研究でも、われわれは、双極性障害患者とその第 1 血族非罹患家族において、健常者と比べ、前部島領域の灰白質体積が小さいことを見いだした(MatsuoMolPsychiatry2012)、わが国のサンプルでも同様な所見を得た(MatsubaraPLoSOne2015)。しかしこれらの研究は、発症しているか否かの表現型でのみ検討しており、遺伝子の関与については検討していない。こうした、網羅的な研究においては大規模サンプルでも疾患の多様性が排除できず、表現型でのみ検討であり、真の病態に近づくには限界がある。

その限界を解決する一つの方法として、動物実験から得られた仮説検証型の研究がある。共同研究者の加藤は、自発的なうつ状態を示す遺伝子変異マウスの作成に成功し、このうつ状態の原因が脳内の視床室傍核という部位が多くの変異なミトコンドリア DNA が蓄積していることを見いだした(Kasahara MolPsychi2013)。双極性障害の原因にミトコンドリア機能障害が関連しているという考え方があり(Kato)。また視床室傍核は、セロトニン神経や副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン神経からの投射を受け、扁桃体、側坐核、前部帯状回に投射しているなど、感情に関わる脳部位と関連している。しかしながら、双極性障害患者での神経画像研究において視床室傍核異常の報告はこれまでなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、双極性障害トリオ家系における PGRS を用いて、PGRS が高い部位を MRI により脳部位体積及び機能であることを見いだすことである。これまで双極性障害トリオ家系で PGRS と神経画像との関連を見た imaging-genetic 研究は、双極性障害の生物学的原因を解明するには重要であるものの、調べた限りでは報告されていないため学術的には意義が高く、独自性がある。また、動物実験で見いだされた仮説に基づいてヒトサンプルで遺伝子と画像所見を結びつける研究は双極性障害ではほとんど行われていない。本研究は、学術的問いに關してのパイロット研究である。まず視床室傍核体積および機能が MRI を用いて安定して測定できるか検討し、測定できるようなら、その脳体積と脳機能を測定する。また、双極性トリオ家系の PGRS を求め、その関連性を統計解析する。頑強なエビデンスを示すには、多施設共同研究で大規模サンプルおよび独立サンプル等で証明する必要があるが、本研究はその先駆けになるための方法論の確立と、少数自験例で仮説がある程度証明できる可能かを試す研究と位置づけている

3. 研究の方法

埼玉医科大学病院神経精神科・心療内科(以下、当科)を受診した患者のうち研究代表者または分担研究者が参加を呼びかけた患者を対象とする。同意取得後、臨床面接および構造面接により診断を行う。患者の第一血族(両親、姉妹兄弟)は遠方、高齢あるいは何らかの理由により直接面接が困難な場合は、同意取得後、電話にてスクリーニング面接を行う。

○登録基準

双極性障害患者およびその家族

1)発端者(患者)及びその第一血族2名の合計3名の参加が可能者。

2)年齢は20歳から90歳。

3)性別は問わない。

4)事前に埼玉医科大学病院 IRB(以下、病院 IRB)によって承認の得られた説明書を用い、書面のほか十分な口頭説明も加えて、十分研究の趣旨を理解し同意した上で、書面にて同意が得られ

た者。

双極性障害患者

当科を受診した患者のうち研究責任者または研究実施者が参加を呼びかけた患者、およびポスター等の募集を見て自発的に応募した患者のうち

1) アメリカ精神医学会が作成した「精神障害の分類と診断の手引き Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder」に基づいて、双極性障害の診断基準を満たした患者。

2) 入院、外来は問わない。

3) 診断は臨床診断面接およびスクリーニング面接により診断する。

4) 投薬の有無は問わない。

双極性障害患者の第一血族（両親および同胞）

1) 発端者（患者）が本研究に参加している

2) 精神疾患の有無は問わない

3) 臨床面接およびスクリーニング面接を行う

○除外基準

双極性障害患者及びその両親・同胞

1) 第一度血族に神経筋疾患（パーキンソン病、てんかん、多発性硬化症など）がある者。

2) その他、研究担当者が被験者として適当でないと判断した場合（例：自殺未遂を繰り返しているなど）

MRI

埼玉医科大学病院所有のMRI装置（Siemens, 3T Skyra）を用いる。撮像条件は、網羅的全脳解析に、灰白質体積はMPRAGE、白質構造にはDiffusion Tensor Imaging、脳機能はresting state functional MRIを行う。解析はSPMおよびFreeSurfer等を用いてプログラム解析を行う。

試料サンプル

DNA採取キットOrageneを使用し、唾液摂取2mlをする。前ゲノム解析ではcomputationとdata storageにより多くのリソースと時間を要するため、エクソーム解析を行う。

中止基準

研究期間中、予測不能の問題が生じた場合は、研究責任者の判断で中止、中断を行うことがある。

病院IRBにより中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。研究の中止または中断を決定したときには、速やかに臨床研究機関の長にその理由と共に文書で報告する。

4. 研究成果

現在、10組のトリオサンプルがリクルートできた。目標はあと5組であるため現在もリクルート中である。10組のサンプルにて現在予備的解析を行っており、学会等で報告予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yamashita Ayumu, Sakai Yuki, Yamada Takash...Matsuo Koji, ...Imamizu Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Common Brain Networks Between Major Depressive-Disorder Diagnosis and Symptoms of Depression That Are Validated for Independent Cohorts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 no number
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2021.667881	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nishioka Masaki, Kazuno An-a, ...Matsuo Koji, ...Takata Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Systematic analysis of exonic germline and postzygotic de novo mutations in bipolar disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 no number
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-23453-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ohtani Toshiyuki, Matsuo Koji, Sutoh Chihiro, Oshima Fumiyo, Hirano Yoshiyuki, Wakabayashi Akio, Shimizu Eiji	4. 巻 Volume 17
2. 論文標題 Reduced Brain Activation in Response to Social Cognition Tasks in Autism Spectrum Disorder with and without Depression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 3015 ~ 3024
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S327608	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuoka Takahiro, Shimode Takaki, Ota Toshio, Matsuo Koji	4. 巻 14
2. 論文標題 Event-Related Alpha-Band Power Changes During Self-reflection and Working Memory Tasks in Healthy Individuals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2020.570279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Ayumu, Sakai Yuki, Yamada Takashi, Yahata Noriaki, Kunimatsu Akira, Okada Naohiro, Itahashi Takashi, Hashimoto Ryuichiro, Mizuta Hiroto, Ichikawa Naho, Takamura Masahiro, Okada Go, Yamagata Hirotaka, Harada Kenichiro, Matsuo Koji, et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Generalizable brain network markers of major depressive disorder across multiple imaging sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Biology	6. 最初と最後の頁 1~26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pbio.3000966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyata Shigeo, Yamagata Hirotaka, Matsuo Koji, Uchida Shusaku, Harada Kenichiro, Fujihara Kazuyuki, Yanagawa Yuchio, Watanabe Yoshifumi, Mikuni Masahiko, Nakagawa Shin, Fukuda Masato	4. 巻 87
2. 論文標題 Characterization of the signature of peripheral innate immunity in women with later-life major depressive disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 831~839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.03.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagata Hirotaka, Ogihara Hiroyuki, Matsuo Koji, Uchida Shusaku, Kobayashi Ayumi, Seki Tomoe, Kobayashi Masaaki, Harada Kenichiro, Chen Chong, Miyata Shigeo, Fukuda Masato, Mikuni Masahiko, Hamamoto Yoshihiko, Watanabe Yoshifumi, Nakagawa Shin	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct epigenetic signatures between adult-onset and late-onset depression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81758-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tajika Aran, Hori Hikaru, Iga Jun-ichi, Koshikawa Yosuke, Ogata Haruhiko, Ogawa Yusuke, Watanabe Koichiro, Kato Tadafumi, Matsuo Koji, Kato Masaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Mood Stabilizers and Antipsychotics for Acute Mania: Systematic Review and Meta-Analysis of Augmentation Therapy vs Monotherapy From the Perspective of Time to the Onset of Treatment Effects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 839~852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyac050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Toshio, Chen Chong, Hirotsu Masako, Watanuki Toshio, Harada Kenichiro, Watanabe Yoshifumi, Matsuo Koji, Nakagawa Shin	4. 巻 316
2. 論文標題 Prefrontal cortex activities during verbal fluency and emotional words tasks in major depressive, adjustment, and bipolar disorders with depressive states	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 109 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2022.08.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamimura Hisashi, Matsuoka Takahiro, Okai Hiroshi, Shimizu Naoki, Harada Shu, Matsuo Koji	4. 巻 12
2. 論文標題 The associations between suicide-related behaviors, prefrontal dysfunction in emotional cognition, and personality traits in mood disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22345-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Naohiro, Fukunaga Masaki, ...Matsuo Koji, Yamasue Hidenori, Okamoto Yasumasa, Suzuki Michio, Turner Jessica A., Thompson Paul M., Ozaki Norio, Kasai Kiyoto, Hashimoto Ryota	4. 巻 28
2. 論文標題 Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 5206 ~ 5216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-023-02141-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Hidenori, Ikeda Shigeyuki, Harada Kenichiro, Yamagata Hirotsu, Matsubara Toshio, Matsuo Koji, Kawahara Yoshinobu, Yamashita Okito	4. 巻 15
2. 論文標題 Manifold alteration between major depressive disorder and healthy control subjects using dynamic mode decomposition in resting-state fMRI data	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2024.1288808	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松尾幸治
2. 発表標題 双極性障害ガイドラインの概容
3. 学会等名 第17回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾幸治
2. 発表標題 うつ病・双極性障害の認知機能障害と機能画像
3. 学会等名 第18回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾幸治
2. 発表標題 双極性障害診療ガイドライン改訂の概容
3. 学会等名 第18回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾幸治
2. 発表標題 双極性障害診療ガイドラインの改訂
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾幸治
2. 発表標題 双極性障害を治療するための標準的スキルとコツ
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 忠史 (KATO Tadafumi) (30214381)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	松岡 孝裕 (MATSUOKA Takahiro) (90255092)	埼玉医科大学・医学部・准教授 (32409)	
研究分担者	小澤 栄人 (OZAWA Eito) (90255109)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	下出 崇輝 (SHIMODE Takaoki) (20870314)	埼玉医科大学・医学部・助教 (32409)	削除：2022年1月12日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------