

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17100

研究課題名（和文）性同一性障害の全ゲノム解析法(GWAS)を用いた遺伝学的解明

研究課題名（英文）Genetic elucidation of gender identity disorder using GWAS (Genome Wide Association Study)

研究代表者

木下 真也 (Kinoshita, Shinya)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：70534098

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：GID群35例、健常コントロール群35例、統合失調症群35例に対してExome解析を行った。得られたExomeのSNPsデータをもとに、#1: GID群と健常群、#2: GID群と健常群+統合失調症群、#3: GID群と統合失調症群、それぞれで予備的なGWASを実施しManhattan plotを作成したところ、統計学的に有意な結果は得られなかったものの、#2において15番染色体の一部のSNPsに弱い関連が示唆された。その近傍にあるPCSK6遺伝子は失語症や精神疾患との関連が報告されているため、現在はGIDと同遺伝子との詳細な関連性を追求している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、GID感受性遺伝子を同定することはできなかったが、PCSK6遺伝子の何かしらの関与を思わせる結果があった。このPCSK6遺伝子を中心にGIDに関する遺伝的な研究を継続し、生物学的な基盤を解明できれば、GIDの診断精度は各段に向上する。つまり、身体治療移行に関して科学的な判断ができるようになるため、必要なケースにおいて早期の身体治療が可能となり、その結果、精神的な苦痛を劇的に減らすことができると考える。

研究成果の概要（英文）：Exome analysis was performed on 35 cases in the GID group, 35 cases in the normal control group, and 35 cases in the schizophrenia group. Based on the obtained Exome SNPs data, we performed preliminary GWAS analysis in the following case-control designed groups (#1: GID group vs normal group, #2: GID group vs normal group + schizophrenia group, #3: GID group vs schizophrenia group), then we created Manhattan plot based on the SNPs data. As a result, a weak association was suggested for some SNPs on chromosome 15 in #2, although no clear results over genome-wide significance were obtained. The PCSK6 gene in the vicinity has been reported to be associated with aphasia and psychiatric disorders, therefore we are currently analyzing the association between GID and this gene.

研究分野：精神科遺伝学

キーワード：性同一性障害 GWAS 統合失調症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1)性同一性障害(Gender Identity Disorder: GID)は「自分の肉体がどちらの性に所属しているかをはっきりと認知していながら、その反面で、人格的には自分が別の性に所属していると確信している状態(性同一性障害に関する特別委員会、日本精神神経学会)」と定義される。埼玉医科大学精神神経科を皮切りに、いくつかの大学病院を始めとした医療機関で専門外来が開設され15年以上経つが、受診者数は増加傾向のままである。GIDは幼少期に自らの生物学的性に違和感や嫌悪感を抱きながら成長するため、自己肯定感が低くなりやすく、抑うつ状態に陥ったり希死念慮を抱いたりすることが少なくない。そのため、早期に適切な介入を行うことが重要であるが、ホルモン療法など不可逆的な作用を来す身体的治療への移行には年齢制限が設けられている(ホルモン療法・乳房切除術は原則18歳以上、性別適合手術は20歳以上)。このように身体的治療の開始年齢が規定されている理由として、GIDの診断は臨床診断に過ぎず、生物学的マーカーが存在しないことが挙げられるため、生物学的マーカーの同定が望まれている。

(2)これまでの候補遺伝子的アプローチは replication が困難で、特に精神疾患の候補遺伝子探索に関しては手詰まりの状況が続いていた。ところが2008年ごろより遺伝子解析手法が進歩し、チップテクノロジーを用いた網羅的な調査法(Genome Wide Association 法、GWAS)により世界中で多くの成果が上げられるようになった。Genome Wide Human SNP array 6.0 (Affymetrics 社)を用いると、塩基配列上に存在する約180万の一塩基多型(SNPs)の情報が一枚のチップ解析で可能となり、これらの手法により統合失調症や気分障害といったサンプル数を集めやすい比較的 prevalence の高い疾患の解析はほぼ終了している。今後は比較的 prevalence の低いまれな臨床疾患群に同様の手法が応用され、責任遺伝子が同定される時代が到来すると考えられ、その点でも10000~30000人に1人とされるGIDは対象疾患として適しているものと考えられる。

### 2. 研究の目的

当院のジェンダー外来を受診した最年少は初診時5才で10代の受診者は約20%であり、低年齢で受診する患者が増えてきている。しかし、ガイドラインでは身体的治療の対象となるのはホルモン療法・乳房切除術は原則18才、性別適合手術は20才からであり、児童・青年期においては身体に対する違和感、嫌悪感が強くても身体的治療を行うことはできないのが現状である。精神的サポートを行うことになるが、自身の身体に対する嫌悪感や拒絶感、性自認通りに生活できない苦痛などから、希死念慮を認めたり自殺行為に至ったりするケースが散見された。そのため、遺伝情報などによる生物学的マーカーが同定されれば、診断の精度が上がることとなり、早期に身体治療を開始することが可能になるのでは

ないかと考えた。

GIDにおいて脳の形態学的変化が報告されていることから、生物学的要因が発症に関与している可能性は示唆されていた。臨床遺伝学的研究で一般の発症率と比較して家族内集積性が高いことから、同障害における遺伝学的要因の関与が強く想定されるも、未だ疾患感受性遺伝子は同定されていなかった。そのため、今回我々は最新の分子遺伝学的手法を用いて GID の病因を解明することを目的とし、生物学的な基盤を示すことであれば、これまでの診断から治療の流れを大きく変革することとなり、少しでも精神的な苦痛やトラウマから解放できるのではないかと考えた。

### 3. 研究の方法

(1)大阪医科大学研究倫理委員会のヒトゲノム・遺伝子解析研究専門部会において、本研究課題は既に承認されており、その承認内容に基づき全対象者に文書による説明を行い、本人の同意署名を得たうえでサンプル収集を行った。

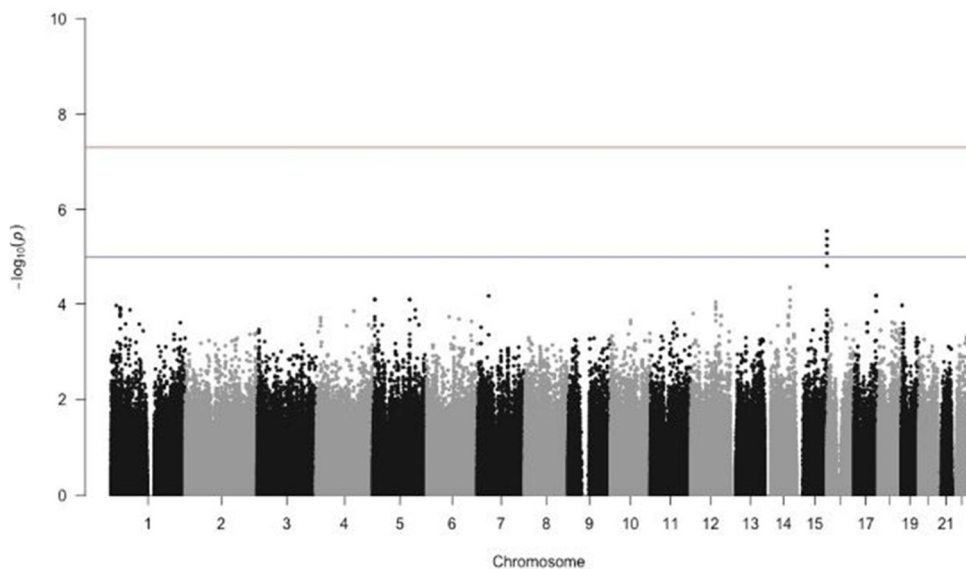
(2)GID 群 35 例、健常コントロール群 35 例に加えて、代表的な精神疾患である統合失調症群 35 例を追加した。理由として、発症年齢の異なる統合失調症は GWAS 遺伝研究において GID との独立性が示されているものの、Exome 解析での結果は新規性が高いため、採用する価値があると考えたからである。特に統合失調症に関しては、遺伝研究が最も進んでいる精神疾患のうちの一つで、様々な人種における大規模な研究結果が無償で手に入る状況があるため、reference としての価値を見出すことが可能であると考えた。また、3 群の生物学的性別は同数になるように配慮し、また年齢に関しても有意差が出ないようにした。

(3)理研ジェネシスにて上記 105 サンプルの Exome 解析を行った。解析方法は Infinium Omni2.5Exome-8 Kit を用いた Exome 解析で、AsianScreeningArray のデモデータ (12 サンプル) から 1000SNP を抜き出し、GenomeStudio PlinkInputReportPlugin Plink1.9 VCF の形式で、当方での解析ステージに移行した。

(4)得られた Exome の SNPs データをもとに、(Dataset #1) GID 群と健常群、(Dataset #2) GID 群と (健常群+統合失調症群)、(Dataset #3) GID 群と統合失調症群、それぞれで予備的な GWAS を実施し、Manhattan plot の作成を行った。

### 4. 研究成果

Dataset#2 において、15 番染色体の一部の SNPs(rs7181923, rs28469650)に弱い関連が示唆された(図 1 参照)。



(図 1)

(rs7181923, rs28469650)の近傍にある PCSK6 遺伝子は、失読症や手先の器用さに関連があると報告されている。さらに PCSK6 は、クリプティック・ファミリー・プロテイン 1B (CFC1B) によって細胞表面に固定されると、NODAL を切断して活性型にするプロテアーゼであり、NODAL はアクチビン受容体を介して左右非対称性の発生を引き起こすことがわかっている<sup>1)</sup>。ノックアウトマウスは体の器官が異常に配置されるヘテロタキシアなどの非対称性の欠陥を示す<sup>2)</sup>ことから、今回着目している特徴的な性志向を持つ個体が器官の非対称性と遺伝レベルでの生物学的な関係性を示すのではないかと考えている。

今後同遺伝子を通じたGIDの生物学的特徴の精査を進めることを企画している。すでに PCSK6 遺伝子は精神疾患との関連は様々な形で報告されている。例えば自閉スペクトラム<sup>3)</sup>や統合失調症などの神経発達障害<sup>4)</sup>のみならず、前頭葉と側頭葉といった脳機能<sup>5)</sup>との関連も指摘されていることから今回の GID の方から得られた臨床症状など多面的な情報を用い、同遺伝子との関連を明らかにしていく。

#### 引用文献

- 1) Blanchet, M. H., et al., (2008). Cripto localizes Nodal at the limiting membrane of early endosomes. *Science Signaling*, 1(45), ra13-ra13.
- 2) Constam, D. B., & Robertson, E. J. (2000). SPC4/PACE4 regulates a TGF signaling network during axis formation. *Genes & development*, 14(9), 1146-1155.
- 3) Robinson KJ, et al., The PCSK6 gene is associated with handedness, the autism spectrum, and magical ideation in a non-clinical population. *Neuropsychologia*. 2016 Apr;84:205-12.

- 4) Brandler WM, & Paracchini S. The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med.* 2014 Feb;20(2):83-90.
- 5) Berretz G, et al., Structural Asymmetry in the Frontal and Temporal Lobes Is Associated with PCSK6 VNTR Polymorphism. *Mol Neurobiol.* 2019 Nov;56(11):7765-7773.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------