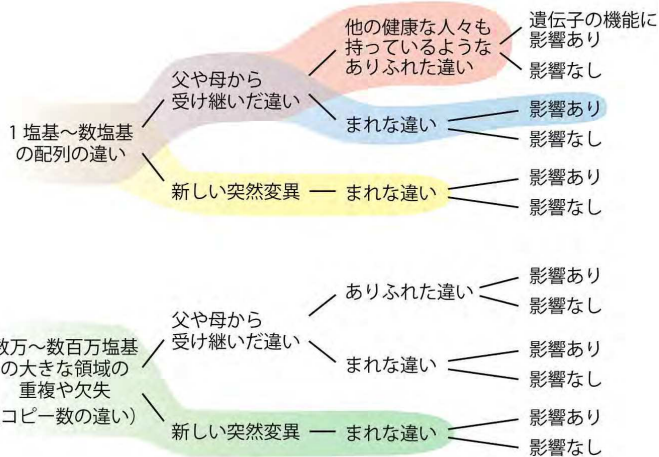


ここまでわかった そううつ病（ゲノム研究編）

1. ゲノムとは、ゲノムの個人差とは

ゲノムとは身体的设计図で、あなたのゲノムは お父さんとお母さんから1セットずつ受け継いだものです。ゲノムの実体はDNAで、ゲノムの情報は アデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)という4種類の塩基の並び(配列)によって表現されています。ちょうど、4文字で書かれた文章にたとえることができ、人間のゲノムは約100年分の新聞(朝刊)の文字数と同じくらいです。

この長大なゲノムの配列には、個人差が存在します。だからこそ、一人ひとり顔が違い、血液型もいろいろなのです。以下のように、さまざまなタイプの個人差(違い)があります。



2. ゲノム研究はそううつ病の解明にとって重要

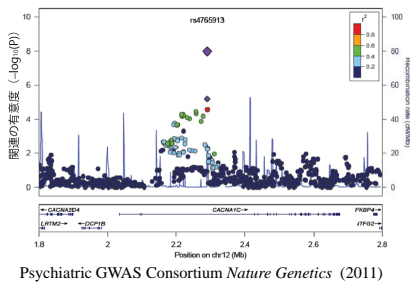
そううつ病になりやすいなりにくいという体質には、ゲノムが関係しています。これは主に双生児の研究からわかりましたが、具体的にどのようなゲノムの違いがどのように関わっているかは謎だらけです。2011年に、若くしてそううつ病になった患者さんでは、新たにできたコピー数の違い(上の分類で**緑色**で示した違い)が多いことが報告されました。

	調べた人数	新規コピー数の違いを持つ人数	頻度
19歳未満で発症	107人	6人	5.6%
19歳以上で発症	76人	2人	2.6%
健康な人	426人	4人	0.9%

Malhotra et al., *Neuron* (2011)

3. ゲノムワイド関連研究

ありふれたゲノムの違い(**赤色**で示した違い)を網羅的に調べる方法としてゲノムワイド関連解析(GWAS)があります。そううつ病について、2007年に英国で、二千人の患者さんを対象とした解析が行われて以来、欧米で共同研究が進められています。現在、最も有望な遺伝子は「カルシウムチャンネル」の遺伝子(CACNA1C)です。しかし、そのゲノムの違いがもたらす意義についてはわかっていません。



日本でも、藤田保健衛生大学を中心に日本全国の共同研究で(理研でも当チームと分子精神科学研究チームが協力)そううつ病の大規模GWASを行いました。その結果、不飽和脂肪酸の代謝に関わる遺伝子(FADS1,2)との関連が見つかりました。現在、その生物学的な意義について当チームでは動物モデルを用いて検証しています。

4. 全エクソン解析

最初の1人のゲノムの配列を解読するのに約30億ドル(約3,000億円)かかりましたが、ゲノムの解析技術やコンピューターの革新により、現在では50万円以下で解読できるようになりました。また、ゲノムの中で、タンパク質の構造に関わる部分(エクソン)だけなら、15万円程度で解読できるようになりました。解析時間もたいへん短くなり、1人あたり1週間で解読できるまでになっています。

この方法を使って患者さんやそのご家族のゲノムを多数調べれば、病気に関わるゲノムの違いを発見できると期待され、全エクソン解析によるゲノム研究が世界中で精力的に行われています。



当研究所地下1階 次世代シーケンサー

5. 当チームでの全エクソン解析研究

2012年8月より当研究チームでも、そううつ病の患者さんとそのご両親(三者の協力をいただくのでトリオと呼ぶ)を対象とする全エクソン解析研究を始めました。ゲノム研究によってそううつ病に関わるゲノムの違いを見つけるためには、できるだけ多くの方のゲノムを解析することが必要です。



唾液採取キット

そのため、DNAの採取は血液から行うのが一般的でしたが、私たちは採血より簡便で痛みを伴わない唾液からDNAを採取する方法を用いています。この方法であれば、遠くにお住まいの方にもサンプルを提供して頂くことができます。

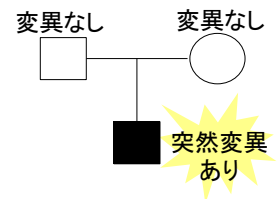


チームリーダー 加藤 忠史

ご協力誠にありがとうございます！

2019年3月までにおよそ230トリオの方々にご協力いただき、これまでに185トリオの解析が完了しました。まもなく200トリオの解析が完了します。

これまでに、両親が持っていない、新しく生じた突然変異(**黄色**)を、患者さん一人につきエクソン上に平均して一つ程度は持っていることがわかりました。この中には、遺伝子の機能に影響する変異も多数含まれていて、発症が早い患者さんに特に多く見つけられました。また、これまで変異があまり見つかっていない遺伝子が影響を受けていることが多い、という特徴がありました。



さらに、両親から伝わった、遺伝子の機能に影響するようなゲノムの違い(**青色**で示した違い)の中には、これまで双極性障害との関連が指摘されてきた細胞内カルシウム制御に関わる遺伝子も含まれていました。

これまでの研究で、そううつ病の原因に関わる遺伝子の候補が多く見つかっていますが、これらの所見を元に、動物モデル研究などを進め、脳の原因を明らかにするには、さらに多くの方のご協力をいただき、結果を確認する必要があります。そのため、病院でそううつ病(双極性障害)と診断され、ご両親と共にご協力いただける方を募集しております。ご協力いただける方は、ぜひ bipolar@brain.riken.jp までご連絡下さい。