

2023 年 12 月 20 日

不安障害を引き起こす遺伝子群の解析から脳回路を特定 パニック障害などの原因究明に期待

不安障害は世界中で 2 億 8,000 万人以上に影響を与える精神疾患の一つです。これまで不安障害に関わる遺伝子や、不安障害に関与する脳回路はそれぞれ観察されてきましたが、両者の関連性は不明のままです。この度、京都大学ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）Kalyani Karunakaran 大学院生（研究当時）、雨森 賢一 主任研究者のグループは、不安障害に関わる遺伝子とその遺伝子の発現する脳回路の関連性を明らかにしました。グループは、統計学的解析手法を用いて、不安関連遺伝子を発現する脳領域をマッピングすることにより、不安障害に関わる 2 つの遺伝子群を発見しました。この遺伝子群の更なる分析によって、不安障害の発症機序の解明や治療法の開発など、不安障害の治療へ新しい洞察をもたらすことが期待されます。

本結果は、2023 年 12 月 13 日（イギリス標準時）に *Translational Psychiatry* 誌にオンラインで掲載されました。



本研究イメージ図

不安障害には、全般性不安障害、社会不安障害、強迫性障害や、パニック障害などいくつかのサブタイプが存在し、家族間で遺伝が認められるなど遺伝的な要因が原因の一つと考えられている精神疾患です。これまで、遺伝子解析やゲノムワイド関連研究（GWAS）（注1）により、不安障害や不安になりやすい性質である特性不安を持つ人々において、高頻度で認められる遺伝子変異が明らかになり、これらの変異がどの遺伝子上で起こるのかが特定されてきています。同時に、神経科学の発展に伴って、PET スキャンなどの画像解析技術や、生理学的な機能解析技術が発達し、マカクザルなどの霊長類においても、特定の神経回路の活動がマカクザルを不安な状態にし、不安障害に似た症状を引き起こすことが明らかとなってきました。しかしながら、これらの遺伝子が脳のどこに発現しているか、に関する総括的な研究は行われておらず、不安障害の遺伝的な要因と神経回路との関連については不明なままでした。

そこで研究グループは、不安障害に関連する遺伝子が発現しているかどうか、Allen Brain Atlas に収められたヒトの脳の 200 以上の脳領域からサンプルされたマイクロアレイデータを用いて統計学的解析を行い、不安関連の遺伝子がよく発現する脳領域の特定を行いました。すると、大脳基底核、中脳、および海馬や辺縁系で高い発現を示すことを見出しました。これらの領域をさらに階層的クラスタリングによって解析したところ、脳の中で特徴的な発現を示す 2 つの不安関連遺伝子群が認められ、一つの遺伝子群は海馬・辺縁系で強く発現し、もう一つの群は中脳と大脳基底核で高発現していました。この統計解析によって同定された脳領域は、これまでの画像解析技術や生理学的研究によって不安行動に関与していることが示唆されている領域と一致し、不安関連遺伝子の空間マッピングに成功しました。

更に、研究グループは脳の発生期における トランスクリプトームデータ解析（注2）を行い、不安関連遺伝子の発現パターンを脳の発達過程で追跡し、二つの不安関連遺伝子群が、成人期の特定の発達段階で異なる発現パターンを持っていることを見出しました。一つの遺伝子群は、乳幼児期後と成人期に高発現し、もう一つの遺伝子群は、妊娠後期と幼少期に高発現していました。また、これらの遺伝子群に関して、シグナル経路探索を行ったところ、一つの遺伝子群が、海馬のグルタミン酸作動性受容体のシグナリングへの関与を示し、もう一つの遺伝子群は、セロトニン細胞のシグナリングへの関与があることが示唆されました。

したがって、不安関連遺伝子の変異はその正常な発現のタイミングを妨げ、シグナリング経路と神経回路の発達に影響を与え、それにより不安障害に関連する症状を引き起こす可能性があることを示唆しました。この研究において同定した遺伝子群の更なる分析によって、不安障害の根本的な原因に新たな洞察をもたらすことが期待されています。

<用語解説>

●読者にとって理解が難しいと思われる用語について、平易な解説をお願いします。

※ 用語解説を付ける場合は、「<用語解説>」として文末注を使ってください。その際、本文中の対応する用語にアンダーラインを引いてください。

注1：ゲノムワイド関連解析(ゲノムワイドかんれんかいせき、英: genome-wide association study, GWA study、略称: GWAS) は、異なる個人のゲノム全域にわたる遺伝子を対象に、ある形質に関連する変異があるかどうかを調べる研究です。不安関連遺伝子は、不安障害のヒトの遺伝子のうち、どこに変異があるかを調べることによって明らかにされています。

注2：トランスクリプトームデータ解析は、対象生物のゲノム情報を基に、各遺伝子の RNA 発現量を解析することで、ある環境や細胞において、どの遺伝子やどの代謝系が活性化しているかを明らかにする解析です。

< 論文書誌情報 >

タイトル Spatiotemporal expression patterns of anxiety disorder-associated genes

著者 Kalyani Karunakaran and Ken-ichi Amemori

掲載誌 *Translational Psychiatry*

DOI 10.1038/s41398-023-02693-y

< お問い合わせ先 >

氏名：雨森 賢一（あめもり けんいち）

所属・職位：京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi） 特定拠点准教授

TEL：075-753-9893

E-mail：amemori.kenichi.7s@kyoto-u.ac.jp

Twitter：<https://twitter.com/kename20>

< 報道に関するお問い合わせ >

京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）

Tel：075-753-9879

E-mail：ashbi-pr@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp