

第103回日本精神神経学会総会

シンポジウム

うつ病を遺伝子から考える

上野 修一^{1,2)}, 伊賀 純一²⁾, 沼田 周助²⁾, 宋 鴻偉²⁾,
田吉 伸哉²⁾, 中瀧 理仁²⁾, 山内 健²⁾, 大森 哲郎²⁾

1) 徳島大学大学院保健科学教育部地域・精神看護学, 2) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学

はじめに

うつ病（大うつ病性障害）は、生涯罹患率約20%と頻度が高く、きわめて重要な精神障害のひとつである²⁶⁾。これまでの臨床遺伝学的研究から、うつ病は、多因子疾患であり、環境因子に加え、遺伝負因が関わるということが報告されている。たとえば、家系研究からは、うつ病の第一親族の罹患率は対照群と比較して3倍程度になること、双生児研究からは、二卵性双生児の一致率が12から42%であることに対して、一卵性双生児では、23から53%にもなる。養子研究では、血縁のない子と比較して2から8倍高くなることがわかっている²³⁾。

このことから、うつ病では、連鎖解析、相関解析を用いた遺伝学的研究や器質性精神障害の解析から接近する研究、遺伝子の発現変化から病因を探る遺伝子発現研究などの手法が行われ、成果を出しつつある。ここでは、我々の行っている研究を中心に、うつ病と遺伝子について検討してみたい。

1. うつ病と病前性格

うつ病になりやすい性格があること、すなわち、病前性格からうつが予想できるかどうかについては、臨床的に関連が検討され、たとえば、テレンバッハのメランコリー親和型性格などは、うつ病の病前性格としてよく知られたものであるが、その連続性、遺伝学的背景については、どうである

うか。Kendlerらは、病前性格と疾病の関係を調べるために、スウェーデンで出生した双生児を対象に全数調査を行い、うつ病と病前性格傾向との関連について報告した¹⁶⁾。この研究では、2万人を越える同性の双生児を対象として、平均29歳時にEysenck Personality Inventoryを用いて性格傾向調査を行った後に、平均56歳時にComposite International Diagnostic Interview-Short Form (CIDI-SF)を用い精神機能の評価を行い検討している。結果は、20.9%がうつ病と診断され、その頻度は、女性で約2倍と一般のうつ病の頻度と変わらなかった。その中で、神経質傾向を持つものでは、うつ病になりやすく（オッズ比1.5倍）、また、神経質傾向を持つものほど、発症年齢が早いことが示された（ $p < 0.001$ ）。性格の一致率は、一卵性双生児で二卵性双生児と比較して高く、うつ病の一致率も高かった。この結果は、アメリカで行われた研究⁵⁾と同様の結果を示しており、病前性格に対する遺伝の関与は明らかであり、病前性格とうつ病とが連続性のあるものであることが統計学的に示された。

2. セロトニントランスポーター遺伝子とうつ病

改めて説明するまでもなく、抗うつ薬、特に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI）は、選択的にセロトニントランスポーター（serotonin transporter, 以下5HTTと略す）たんぱく質に結合

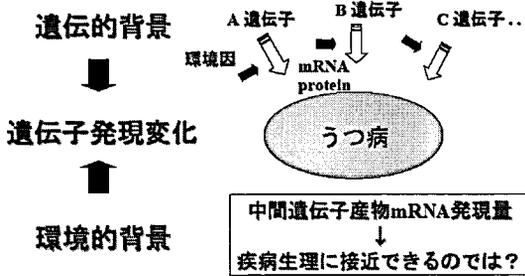


図1 遺伝子背景と環境的背景が精神障害に与える影響
遺伝子発現は、遺伝的背景と環境的背景の双方の影響を受ける。たとえば、うつ病では、体内の多くの遺伝子発現が変化している。遺伝子解析と末梢血の白血球の遺伝子の発現量を調べることで、現時点での状態像を把握でき、環境的背景との関連も調べられる可能性がある。

し、その機能を阻害することによって、抗うつ薬として作用する薬物である。そのことから、5HTT たんぱく質の遺伝的な差が、精神機能、特にうつ病に対して影響を与えることは、容易に予想される。1996年、Heilsらは、5HTT 遺伝子の5'上流領域に20回程程度の繰り返しからなる多型 (length polymorphic region, LPR) が存在し、それが16回繰り返すもの (long type, L型) と14回繰り返すもの (short type, S型) の2つの型に分かれることを示し、培養細胞での遺伝子発現実験の結果、L型がS型に比較して、5HTT 遺伝子発現量が3倍ほど高いことを示した⁸⁾。そして、生体内でも、L型がS型の2から3倍遺伝子発現が高く、5HTTLPR 多型と質問紙を用いた神経質傾向が関連することを示し、性格と遺伝の関係が初めて報告された¹⁹⁾。この結果から、5HTTLPR 多型とうつ病との関係が注目されるようになった。Capiら¹⁷⁾は、21歳成人847名を5年間継続的に調査し、5HTTLPR 多型と生活上のストレスとの関連を調べている。その結果、5HTTLPR 多型でS型のものが、ストレスの影響を受けやすく、ストレス回数が増えるほど、うつ病の頻度が増える傾向にあった。一方、L型はその影響を受けにくいことを示した²⁾。この研究は、追試され、追認する研究¹⁷⁾と否定する研

究²⁵⁾など、まだ結論は出ていない。我々の共同研究者であるNakamuraらは、5HTTLPR 多型を詳細に検討したところ、この多型は14種類を超えるvariantからなることを示し、従来の(S, L型)のみに限定した)報告の問題点を指摘した²¹⁾。この5HTTLPR領域を、それぞれ別々にプラスミドに組み込み、転写活性から遺伝子発現を検討すると、それぞれの多型間での遺伝子発現調節が異なっていることも示されている²²⁾。このことは、最近、Huらによって再検討され、アフリカ系アメリカ人及び白人を用いた研究でその意義が確認されており⁹⁾、今後の詳細な解析が待ち望まれている。

以上をまとめると、5HTT 遺伝子 LPR 多型は、遺伝子発現を調節する機能性多型であり、それぞれの多型で、環境的背景の影響も異なってくると予想される。しかしながら、まだ、研究段階で、臨床に応用できるまでの情報は集まっていない。ここでは、5HTT 遺伝子 LPR 多型についてのみ概説したが、5HTT 遺伝子には他にも機能性多型があり、また、神経伝達物質の伝達や代謝に関わる遺伝子、たとえば、カテコール-C-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシゲナーゼなどにも機能性多型が報告されるなど、遺伝子多型を用いたうつ病の解析が行われつつある^{18,20)}。

3. 遺伝子発現とうつ病

うつ病の発症には、これまで述べてきたような遺伝的背景に加え、環境的背景がその発症に影響を与える。とすると、うつ病の状態像を確認できる生物学的な方法はないものであろうか? うつ病に関係する遺伝子を考えると、その遺伝子の発現量は、遺伝的に規定されている因子に、環境的背景が影響を与え、最終的に決定される。そうすると遺伝子産物量を測定することによりうつ病の病態が把握できる可能性がある(図1)。中間遺伝子産物 mRNA は、たんぱく質に比べて比較的抽出しやすく、正確な定量が可能な物質である。うつ病は、中枢神経系の機能異常による精神障害であるが、精神症状以外に、免疫系のかく乱や、

神経伝達物質変化による自律神経症状，HPA 軸（視床下部-下垂体-副腎軸）を通した全身的变化を起こす⁷⁾ため，これらの変化を総合して受ける末梢血白血球の遺伝子発現を調べることにより，中枢神経系で起こっている変化，すなわちうつ病の病態が調べられるのではないかと推定できる。

以上から，我々は，末梢血白血球で発現している遺伝子 mRNA を，状態像に合わせて定量することにより，うつ病の病態が把握できるのではないかと考えた。5HTT 遺伝子は，抗うつ薬の作用部位をコードしていること，中枢神経系と同様に末梢血白血球でも発現していること，また，その調節機構は中枢神経系と末梢血白血球で同一であることから，うつ病の状態像や抗うつ薬の効果を調べるために最適の遺伝子であると考え，末梢血白血球の遺伝子発現解析を行った¹¹⁾。対象者として，徳島大学病院精神科神経科外来に通院中の未治療のうつ病患者で治療前後での反応を追えたもの，および性，年齢の一致した健常対照群を用いた。うつ病の診断は DSM-IV (diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, 精神障害の診断統計マニュアル第4版)により行った。うつ病の重症度はハミルトン抑うつ評価尺度で評価した。治療後においては，投与したパロキセチン血中濃度を測定し参考とした。本研究は徳島大学病院倫理委員会および徳島大学医学部ヒトゲノムプロジェクトによる DNA 倫理委員会の承認を受けている。末梢血白血球は，採血後，RNA 分画を抽出し逆転写した後に，5HTT 遺伝子特異的なプローブを用いた RT-PCR にて定量した。内部標準として glucose-6-phosphate dehydrogenase と hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase と 2 つの house keeping gene を用いた。その結果，未治療群うつ病患者では，健常対照群と比較して末梢血白血球 5HTTmRNA の発現量が高く，それは，治療によって減少し，8 週間後の精神症状の改善につれ，5HTTmRNA 発現量も健常対照群と同等の発現量となった。ただし，薬物血中濃度やうつ病尺度との相関は認められなかった。先に説明

したように 5HTT 遺伝子には，遺伝子発現を変化させる機能性多型が存在するため，日本人で 60%以上をしめる遺伝子型のみでも解析したが，5HTTmRNA の発現は，うつ病群で健常群と比較して高いと同様の結果を得，この結果は遺伝子機能性多型では説明ができなかった。以上から，末梢血 5HTT 遺伝子発現を調べることでうつ病のスクリーニングと治療経過の指標となる可能性が示された。この検討を他の遺伝子に広げれば，より詳細なうつ病の病態が明らかとなると思われる，現在も検討を続けている^{12~14)}。

4. うつ病の亜型と遺伝子

うつ病と神経栄養因子の関係についても，最近注目されている。ストレスやうつにより海馬の神経細胞は萎縮し，海馬体積が減少することが報告され，抗うつ薬は，5HTT を標的として結合することにより作用するほかに，神経栄養因子である BDNF (脳由来神経栄養因子 brain derived neurotrophic factor) や VEGF (血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor) などの発現に影響を与え，その結果，神経の可塑性を増すことにより作用するとも考えられている³⁾。特に BDNF は，脳に多く発現する神経栄養因子で，様々な神経細胞の生存維持に関与し，神経伝達物質の合成，代謝，放出や後シナプス神経細胞イオンチャンネルの変動，神経細胞の活性，長期増強に関与する¹⁾。Shimizu らは，血清 BDNF 濃度が，うつ病患者では低下しており，抗うつ薬の治療によって健常対照者と同程度まで回復することを示した²⁴⁾。BDNF 遺伝子は，前駆体たんぱく質が分解され BDNF 活性型となるが，この前駆体たんぱく質には，66 番目アミノ酸 Val が Met に置換される単一ヌクレオチド多型 (BDNF val66met 多型) があり，Met 型を持つものでは，Val 型に対して，突起形成が悪く，機能的にも低下していることが示されている⁴⁾。MRI により形態を調べた結果でも，BDNF Met 型を持つものでは，海馬の灰白質が有意に小さい⁶⁾。我々は，この BDNF val66met 多型とうつ

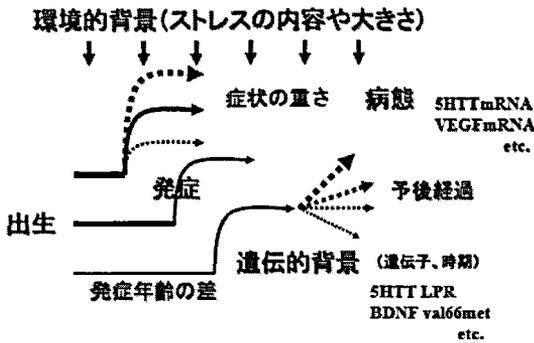


図2 うつ病の発症にかかわる因子とその病態像把握
出生してから横軸に時間、縦軸に症状ととると、発症年齢や、症状、経過、再発などには、いくつもの遺伝的背景、環境的背景(ストレス)が影響を与える。この図では、遺伝的背景、環境的背景が病気に影響を与えること、その病態を調べる方法を示している。

病の症状について解析した結果、うつ病の発症との間に相関は認めなかったものの、met型を持つものでは、精神病症状を伴い自殺企図の既往を持つものが有意に多く、その傾向はmet型の量に関連していた¹⁵⁾。Hwangらは、65歳以上に発症したうつ病の患者に限ってケースコントロール研究を行った結果、BDNF val66met多型と有意な相関を示し、met型を持つもので有意にうつ病になるものが多いことを示し、高齢者のうつ病に限っていえば、met型を持つものが発症の危険因子になる可能性を示している¹⁰⁾。以上から、BDNF遺伝子は、うつ病に影響を与える遺伝因子の一つであり、機能性多型であるval66met多型は、うつ病の病状に影響を与えると考えられる。

5. まとめ

うつ病の発症、症状、予後には、遺伝的背景と環境的背景の双方の多くの因子が影響を与える。その背景をひとつずつ明らかにしていくために、遺伝子との関連が検討されつつあり、5HTT、BDNFなどいくつかの候補遺伝子については、遺伝的脆弱性と、うつ病との関係が示されつつある。また、うつ病を把握するひとつの方法として、

末梢血白血球の遺伝子発現が手がかりになるかもしれない。残念ながら、これらの研究は、まだ、臨床に応用できるほどの十分な知見は得られていない。しかし、診断マーカーおよび病態解析方法として有望である(図2)。

謝 辞

今回の研究の趣旨を理解し、貴重な試料を提供していただいたうつ病および健常ボランティアの方々に感謝する。この研究は、岡田明美、菊地久美子の研究補助を得て行った。本稿で紹介した研究の一部は、厚生労働省科学研究費こころの健康科学「DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析」および文部科学省21世紀COEプログラム「ストレス制御を目指す栄養科学」の助成を受けている。

文 献

- 1) Altar, C.A., Cai, N., Bliven, T., et al.: Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature*, 389; 856-860, 1997
- 2) Capsi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., et al.: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301; 386-389, 2003
- 3) Duman, R.S., Monteggia, L.M.: A Neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59; 1116-1127, 2006
- 4) Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., et al.: The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112; 257-269, 2003
- 5) Fanous, A., Gardner, C.O., Prescott, C.A., et al.: Neuroticism, major depression and gender: a population-based twin study. *Psychol Med*, 32; 719-728, 2002
- 6) Frodl, T., Schüle, C., Schmitt, G., et al.: Association of the brain derived neurotrophic factor val66met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 64; 410-416, 2007
- 7) Gladkevich, A., Kauffman, H.F., Korf, J.: Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 28; 559-576, 2004
- 8) Heils, A., Teufel, A., Petri, S., et al.: Allelic variation of human serotonin transporter gene expres-

sion. *J Neurochem*, 66 ; 2621-2624, 1996

9) Hu, X.Z., Lipsky, R.H., Zhu, G., et al. : Serotonin transporter promoter gain - of - function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*, 78 ; 815-826, 2006

10) Hwang, J.P., Tsai, S.J., Hong, C.J., et al. : The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. *Neurobiol Aging*, 27 ; 1834-1837, 2006

11) Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., et al. : Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. *Neurosci Lett*, 389 ; 12-16, 2005

12) Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., et al. : Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5) in major depression. *Neurosci Lett*, 400 ; 203-207, 2006

13) Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., et al. : Altered HDAC5 and CREB mRNA expressions in the peripheral leukocytes of major depression. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 ; 628-632, 2007

14) Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., et al. : Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry*, 31 ; 658-663, 2007

15) Iga, J., Ueno, S., Yamauchi, K., et al. : The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with psychotic feature and suicidal behavior in Japanese major depressive patients. *Amer J Medical Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics (in press)*

16) Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C.O., et al. : Personality and major depression. A Swedish Longitudinal, Population-Based Twin Study. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 1113-1120, 2006

17) Kendler, K.S., Kuhn, J.W., Vittum, J., et al. : The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes

of major depression : a replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 529-535, 2005

18) Kunugi, H., Ishida, S., Kato, T., et al. : A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 4 ; 393-395, 1999

19) Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., et al. : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274 ; 1527-1531, 1996

20) Massat, I., Souery, D., Del-Favero, J., et al. : Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry*, 10 ; 598-605, 2005

21) Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., et al. : The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows then novel allelic variants. *Mol Psychiatry*, 5 ; 32-38, 2000

22) Sakai, K., Nakamura, M., Ueno, S., et al. : The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett*, 327 ; 13-16, 2002

23) Shih, R.A., Belmonte, P.L., Zandi, P.P. : A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*, 16 ; 260-283, 2004

24) Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., et al. : Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54 ; 70-75, 2003

25) Surtees, P.G., Wainwright, N.W.J., Saffron, A. G., et al. : Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 59 ; 224-229, 2005

26) Wittchen, H.U., Knauper, B., Kessler, R.C. : Lifetime risk of depression. *Br J Psychiatry, Suppl.* ; 16-22, 1994