



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 72, No. 4

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 72 (4) は、Review Article が 3 本、Regular Article が 4 本掲載されている。国内の論文は著者による日本語抄録を、海外の論文は PCN 編集委員会の監修による日本語抄録を紹介する。また併せて、PCN Field Editor による論文の意義についてのコメントを紹介する。

Review Article

Epigenetics applied to psychiatry: Clinical opportunities and future challenges

L. Kular* and S. Kular

*Department of Clinical Neuroscience, Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

精神医学に適用されるエピジェネティクス：臨床機会と今後の課題

精神疾患は遺伝的変異と環境が複雑に絡み合うことで多様な臨床症状を呈しながら、時間経過とともに進行していく慢性疾患となっている。細胞や組織は、DNA のメチル化やヒストンの翻訳後修飾などのエピジェネティクスにより、外部刺激を正しく読み取り、これに応じて機能を調節するよう指示される。エピジェネティック修飾が環境に反応して変化し、安定性があり、可逆的であることから、精神医学におけるエピジェネティクス研究は疾患の理解と治療法開発に有

望なアプローチであると考えられる。本レビューでは、精神医学におけるエピジェネティクス研究から派生する臨床上の機会および課題を検討した。まずはさまざまな例から、精神神経系のエピジェネティックプログラミングについて、単独または遺伝的リスクとの組み合わせによりライフイベントに悪影響を及ぼすと考えられる主要所見を総括する。さらにエピジェネティクス研究から、疾患表現型の診断マーカー、および進行や治療に対する反応の予測ツールとしてメチル化変化の使用が見込まれる所見を報告する。次に、患者に合わせた将来のオーダーメイド医療に対する、心理社会的介入とエピジェネティック標的薬物療法の併用の可能性について検討した。最後に、精神医学におけるエピジェネティックデータの解釈に支障を及ぼすと考えられる方法論的限界について概説した。これらの課題は主にデータが個々の患者間や組織間で不均一性が高いことに起因するもので、今後、エピジェネティックデータの生物学的有意性を高め、精神医学への応用を促進するための戦略が求められる。全体として、本レビューはエピジェネティクスが精神疾患をより包括的に理解するうえでの新たな洞察をもたらし、その結果、精神疾患の疾病分類、治療、予防を向上させる可能性を示すものである。

■ Field Editor からのコメント

精神科領域におけるエピジェネティクス研究について、病因との関係、初期環境要因の影響、バイオマーカーへの応用、治療可能性、技術面の課題など、多面的に概説した読み応えのある総説です。

Review Article

Epigenetic mechanisms of major depression : Targeting neuronal plasticity

S. Uchida*, H. Yamagata, T. Seki and Y. Watanabe

*1. Division of Neuropsychiatry, Department of Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, 2. Core Research for Evolutional Science and Technology, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Japan

うつ病におけるエピジェネティクス制御：神経可塑性の観点から

近年の脳画像研究や死後脳解析から、一部のうつ病患者脳における機能的変化ならびに神経細胞の形態的变化の存在が示唆され、うつ病の病態における神経可塑性異常が注目されている。神経可塑性には脳における適切な遺伝子発現が重要である。うつ病患者死後脳ではさまざまな遺伝子の発現異常が報告されていることから、うつ病患者では遺伝的要因と環境要因（ストレス）の相互作用によって、脳内遺伝子発現プログラムが変化することで神経可塑性異常を引き起こし、その結果うつ状態に陥る、といったうつ病における神経可塑性異常仮説が提唱されている。最近、DNA塩基配列の変化を伴わないエピジェネティックな遺伝子発現制御と神経可塑性ならびに高次脳機能（気分、情動、記憶・学習など）との関連が注目されている。本総説では、うつ病患者およびストレス誘発性うつ病モデル動物におけるエピジェネティクス制御異常と神経可塑性異常との関連について記述する。さらに、エピジェネティクス制御因子を標的とした化合物による新たなうつ病治療法の確立に向けた取り組みについて紹介したい。

■ Field Editor からのコメント

エピジェネティクス機構を介した遺伝子発現制御が、うつ病患者やうつ病動物モデルにおける神経可塑性、行動反応、治療薬の作用機構などと密接に関連していることを詳細に概説した総説です。

Review Article

Genetics and epigenetics of autism : A review

M. M. Y. Waye* and H. Y. Cheng

*The Nethersole School of Nursing, The Croucher Laboratory for Human Genomics The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

自閉症の遺伝学およびエピジェネティクス：レビュー

自閉症は3歳になる前に始まる発達障害であり、自閉症児は社会的相互作用とコミュニケーションの双方に障害があり、限定的、反復的、常同的なパターンの行動、興味、活動を示す。諸研究において、自閉症スペクトラム障害（ASD）児の両親から生まれる第2子は2~18%の確率でASDになることが示されていることからわかるように、自閉症およびASDには強力な遺伝的要素が存在する。自閉症およびASDの罹患率はこの30年間増加を続けており、新たな予防・治療戦略を開発しようと、その病因解明に向け多くの研究が実施されている。本レビューは、自閉症およびASD関連の最新の調査研究について、自閉症/ASDの遺伝学のみにとどまらず、複数のエピジェネティクスに関する知見にも焦点をあて、要約することを目的とした。トランスジェニック/ノックアウト動物を用いた複数の有望な研究領域、ならびに可能性が示唆される新たな治療・予防戦略に関連する複数の見解について検討した。

■ Field Editor からのコメント

自閉症のエピゲノム研究について、遺伝子、環境要因、動物モデルなどの観点から最新の知見を含め幅広く概説し、本研究分野の現状を把握するのに役立つ貴重な総説です。

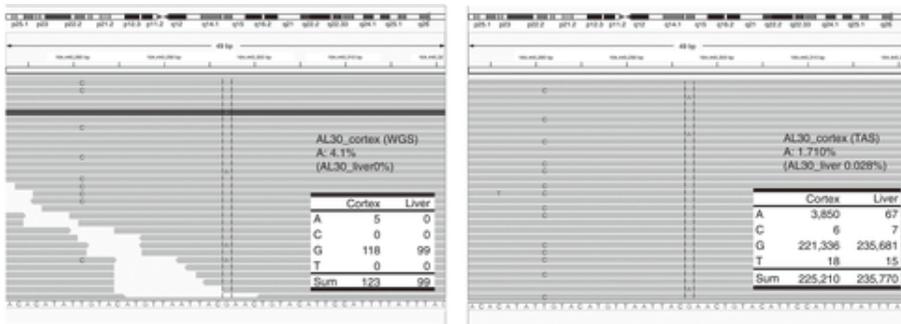


Figure 2 (b) Visualization of somatic mutations detected in the brain samples. The WGS (left) and TAS (right) alignments around chr6 : 164440297 (G>A) in AL30_cortex with one nearby SNP site (chr6 : 164440281, dbSNP ID : rs4709811). The A allele at chr6 : 164440297 was always on the reads that had a reference allele of thymine (T) at chr6 : 164440281 in AL30_cortex, both in the WGS and the TAS alignments. The somatic mutation occurred only in one haplotype.

(出典 : 同論文, p.289)

Regular Article

DNA methylation analyses of the candidate genes identified by a methylome-wide association study revealed common epigenetic alterations in schizophrenia and bipolar disorder

H. Sugawara*, Y. Murata, T. Ikegame, R. Sawamura, S. Shimanaga, Y. Takeoka, T. Saito, M. Ikeda, A. Yoshikawa, F. Nishimura, Y. Kawamura, C. Kakiuchi, T. Sasaki, N. Iwata, M. Hashimoto, K. Kasai, T. Kato, M. Bundo and K. Iwamoto

*1. Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Graduate School of Medical Sciences Kumamoto University, Kumamoto, 2. Support Center for Women Health Care Professionals and Researchers Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

メチロームワイド関連解析で同定された候補遺伝子の DNA メチル化解析により明らかになった統合失調症と双極性障害とに共通なエピジェネティック変化

【目的】ゲノムワイド関連解析の結果から、統合失調症と双極性障害は遺伝要因の重なりが大きいことが明らかになっている。しかし、環境要因の影響を受けて変動するエピジェネティックな要因がどの程度両疾患間で共有されているかはほとんどわかっていない。本研究では、遺伝要因と同様にエピジェネティックな

要因も両疾患で共通するかどうかを検討した。【方法】双極性障害患者の末梢血試料を用いて、過去の統合失調症のメチロームワイド関連解析 (MWAS) で報告された上位 5 カ所の候補領域 (FAM63B, ARHGAP26, CTAGE11P, TBC1D22A, 16 番染色体遺伝子間領域) について DNA メチル化解析を行った。【結果】5 カ所の候補領域のうち、FAM63B と 16 番染色体遺伝子間領域について、統合失調症と同様、双極性障害でも有意に低メチル化状態であった。一方、TBC1D22A は統合失調症では低メチル化状態であるのに対して、双極性障害では高メチル化状態であった。【結論】FAM63B と 16 番染色体遺伝子間領域の低メチル化状態は、両疾患間で共通のエピジェネティック要因である可能性が示唆された。今後、双極性障害に関しても、MWAS のような網羅的な解析を行うことで、疾患共通あるいは各疾患特有のエピジェネティック変化が明らかになることが期待される。

Field Editor からのコメント

統合失調症のメチロームワイド関連解析でのトップ 5 遺伝子について、双極性障害と健常者の末梢血試料を用いたメチレーション解析を行った結果、複数の遺伝子で双極性障害における変化が認められたという研究です。統合失調症と双極性障害のエピジェネティクスを考えるうえで、貴重な報告といえるでしょう。

Regular Article

Effects of maternal separation and antidepressant drug on epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor exon I promoter in the adult rat hippocampus

S. W. Park*, M. K. Seo, J. G. Lee, L. T. Hien and Y. H. Kim

*1. Paik Institute for Clinical Research Inje University, Busan, 2. Departments of Health Science and Technology, Graduate School Inje University, Busan, 3. Department of Convergence Biomedical Science, College of Medicine Inje University, Busan, Republic of Korea

母子分離および抗うつ薬が成熟ラット海馬において脳由来神経栄養因子エクソン I のプロモーターのエピジェネティック制御に及ぼす影響

【目的】若齢期のストレスは、遺伝と環境の相互作用を通じエピジェネティックな変化をもたらす可能性があり、うつ病の危険因子である。抑うつの病態生理および抗うつ薬の作用には、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が関与している。われわれは、若齢期に母子分離を受け、成熟時に抗うつ薬を投与された成熟ラット海馬の BDNF エクソン I のプロモーターにおけるエピジェネティックな変化について研究した。【方法】ラット出生児を生後 1~21 日目に母子分離させ、成熟時にエスシタロプラム (ESC) を慢性投与した。母子分離および ESC 投与が BDNF エクソン I および DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT) の mRNA レベルに及ぼす影響を定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) で、アセチル化ヒストン H3 および BDNF プロモーター I に結合している MeCP2 に及ぼす影響をクロマチン免疫沈降後のリアルタイム PCR で、BDNF 蛋白質レベルに及ぼす影響を酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) を用いて評価した。【結果】BDNF 蛋白質、エクソン I の mRNA、ヒストン H3 のアセチル化、DNMT1 および DNMT3a の mRNA のレベルは、母子分離群が対照群に比べ大きく変化した。BDNF 蛋白質、エクソン I の mRNA、ヒストン H3 のアセチル化のレベルは有意に低いことが認められ、DNMT1 および DNMT3a の mRNA レベルは有意に高

かった。母子分離+ESC 投与群と母子分離群との比較では、BDNF 蛋白質、エクソン I の mRNA、ヒストン H3 のアセチル化のレベルが前者で有意に高く、MeCP2、ならびに DNMT1 および DNMT3a の mRNA のレベルは前者で有意に低いことが認められた。【結論】これらの知見から、母子分離により BDNF エクソン I のプロモーターにおいてエピジェネティックな変化が生じ、その変化は、成熟期の抗うつ薬投与により妨げられたことが示される。

Field Editor からのコメント

ラットを幼少期に母子分離すると、海馬における BDNF の蛋白量やエクソン I mRNA 量、ヒストン H3 アセチル化レベルは減少し、DNA メチルトランスフェラーゼ DNMT1 と DNMT3 の mRNA 量は増加するが、成熟後のエスシタロプラム慢性投与がそれらの変化を改善させることを示した貴重な研究報告です。母子分離が脳に及ぼす変化に関する基礎と臨床をつなぐ貴重な研究といえるでしょう。

Regular Article

DNA methylation of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in Malaysian schizophrenia patients

A. R. N. E. Huda*, K. Z. Norsidah, M. R. N. Fikri, M. N. Hanisah, A. Kartini and A. T. Norlelawati

*Department of Basic Medical Sciences, Kulliyah of Medicine, International Islamic University Malaysia Kuantan, Malaysia

マレーシア人統合失調症患者の膜結合型カテコール-O-メチルトランスフェラーゼの DNA メチル化

【目的】本研究では、統合失調症患者および健常対照者を対象に、末梢血におけるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) の DNA メチル化について検討し、その統合失調症の末梢バイオマーカーとしての使用の可能性、および DNA メチル化と統合失調症患者の臨床的特徴との関係について調査した。【方法】統合失調症患者 (n=138) および健常対照者 (n=132) の末梢血由来ゲノム DNA を用いて、COMT 遺伝子領域における DNA メチル化レベルを検討し

た。参加者はすべてマレー系マレーシア人とした。抽出された DNA を重亜硫酸水素塩により処理し、メチル化の比率 (%) の値を MethyLight 法分析結果に基づき算出した。【結果】COMT のメチル化の比率 (%) は統合失調症群のほうが健常対照群より低く ($P < 0.001$)、また、body mass index ($P = 0.003$) および抗精神病薬内服 ($P = 0.004$) の程度により分けられた群間で有意差が認められた。COMT の DNA メチル化の比率は、非定型抗精神病薬、およびリスペリドンの投与患者のほうが定型抗精神病薬投与患者に比べ、各々、 $P = 0.004$, $P = 0.049$ の有意水準をもって低かった。陽性・陰性症状評価尺度の興奮および抑うつサブドメインは逆相関 ($P < 0.001$) していたため、COMT の DNA メチル化の予測因子とされた (興奮: $b = -11.396$, $t = -4.760$, $P < 0.001$; 抑うつ: $b = -7.789$, $t = -3.487$, $P = 0.001$)。【結論】今回の結果から、メチル化のレベルは統合失調症の臨床症状の重症度による影響を受け、薬物投与の影響も受ける可能性が示唆された。末梢血における COMT のエピジェネティックな変化は、統合失調症の末梢バイオマーカーとなる可能性があると考えられる。

■ Field Editor からのコメント

統合失調症患者の末梢血試料を用いて、膜結合型 COMT 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化状態を解析し、統合失調症患者では同領域が低メチル化状態にあることを見出した研究です。本領域の低メチル化は、死後脳や唾液、血液試料など他グループの先行研究でも一致しており、バイオマーカー開発の一助となることが期待されます。

Regular Article

Identification of somatic mutations in postmortem human brains by whole genome sequencing and their implications for psychiatric disorders

M. Nishioka*, M. Bundo, J. Ueda, F. Katsuoka, Y. Sato, Y. Kuroki, T. Ishii, W. Ukai, S. Murayama, E. Hashimoto, M. Nagasaki, J. Yasuda, K. Kasai, T. Kato and K. Iwamoto

*1. Department of Molecular Psychiatry The University of Tokyo, Tokyo, 2. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine The Univer-

sity of Tokyo, Tokyo, 3. Division for Counseling and Support The University of Tokyo, Tokyo, Japan

全ゲノムシーケンスによるヒト脳神経組織の体細胞変異同定とその精神疾患病態解明への応用

【目的】ヒト脳の体細胞変異が脳の細胞多様性および精神神経疾患の病態に関与するという仮説がある。しかしながら、癌ではない脳神経組織における体細胞変異の実態についてはほとんど知られていない。本研究は、ヒト脳における体細胞変異の特性を明らかにすることを目的とした。【方法】われわれは、精神神経疾患への罹患歴のない 3 名の男性由来の脳組織を対象に全ゲノムにわたって平均約 100 回程度塩基配列を確認する精度で全ゲノムシーケンスを行った。得られたシーケンスデータをもとに多層フィルタリングを行うことで体細胞変異が生じている候補となるゲノム領域を選択し、その候補領域について約 200,000 回程度塩基配列を確認する精度の超高深度ターゲットアンプリコンシーケンスによる確認実験を行った。【結果】健常者由来脳神経組織から合計 31 個の体細胞変異を同定し、脳組織を用いた全ゲノムシーケンスが体細胞変異の特定に有用であることを示した。体細胞変異は神経細胞で発現することが知られている遺伝子群に多く、同定された変異の 2/3 はシトシンからチミンの変異であり、その半分はシトシンの次にグアニンが続く CpG 配列上にあった。【結論】今回われわれが確立した全ゲノムシーケンスデータからの検出および確認手法は脳の体細胞変異検出に有用であろう。神経細胞に発現する遺伝子で体細胞変異が起きやすいことは、体細胞変異が精神疾患に関与している可能性を示唆する。

■ Field Editor からのコメント

これまで未解明であったヒト脳組織における体細胞変異について、31 の脳内体細胞変異を特定し、その多くが神経細胞に発現する遺伝子であることを示した研究報告です。脳細胞機能多様性の理解や精神疾患病態解明につながる重要な基本情報となることが期待されま

■ Psychiatry and Clinical Neurosciences

Vol. 72, No. 7-8 表紙の作品解説

前景には波立つ海。中景にある茶色の部分は砂浜、その上にある緑色の帯は叢だろう。遠景は山々。中景を極端に狭くし前景（此岸）と遠景（彼岸）を直接的につなげる手法はドイツロマン主義の絵画を思い出させるが、この絵が面白いのは、1つに、羽ばたく鳥を、前景のさらに前とも言える場所に描いている点にある。もう1つに、その鳥を際立たせるかのごとく、浮世絵や琳派のように、波、木、山を徹底的に様式化しフラットな色で描いている点にある。そうした様式化が単調にならないように「崩す」要素がある点も見逃せない。海の中程に見えるピンクと緑、2つの帯は抽象画的な要素であるし、叢の部分にランダムに配置されている点はきっと花の描写であろう。線遠近法のない画面構成や極端な様式化は、いわゆるセルフポート・アートに見られる特徴だ。しかし、その多くが日常的な光景の記録それ自体を目的にしているのに対して、成田の作品は、彼自身の精神的な課題を鳥に託して表現しようとしている点で、しかもそれを独自の様式を獲得しながら表現しようとしている点で大きく異なる。六羽の鳥を、一羽が飛び回る様子とみなすか別々の鳥とみなすかで「飛翔」の意味が変わるのも面白い。担当医師によれば、「彼は、幼少時より聴覚障害を患い、さらに思春期に幻聴を主とした精神症状が出現し、二重の苦しみを抱えながらもそれらの障壁を見事に乗り越え、現在、創作活動に励みながら、生き生きとした生活を送っている」。

(平野羊嗣¹⁾、保坂健二郎²⁾)

1) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学, 2) 東京国立近代美術館



タイトル：飛翔

作者：成田 亮 サイズ：1,620×1,300 mm

制作年：2015 写真提供：アートデザインセンター

技法：油彩画