

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		うつ病の異種性に対応したストレス脆弱性バイオマーカーの同定と分子病態生理の解明（うつ病異種性の診断・病態解明に向けたバイオマーカー分子の探索）
機関名		国立大学法人山口大学
研究開発	所属 役職	医学部附属病院 講師
担当者	氏名	山形 弘隆

2. 研究開発成果の内容

①うつ病患者とうつ状態を呈するその他の精神疾患患者の血液サンプルの解析（第一・第二コホート）

第一コホートサンプルの mRNA 発現解析において、うつ病と健常者を診断できる mRNA 発現マーカーを同定できた。また、第二コホートサンプルを用いて、第一コホートで同定できた一部の mRNA 発現マーカーで妥当性を確認できた。

②うつ病患者とうつ状態を呈するその他の精神疾患患者の画像解析

これまでの検討から、MRI における灰白質体積、白質走行、NIRS における前頭側頭部位活動に関して、高齢うつ病患者の脳構造・脳機能に異常を見いだすことができた。一方、高齢発症、若年発症うつ病の差異は見つけられなかった。縦断研究は、高齢うつ病患者のうつ状態と寛解期で、濃厚増に変化があることを見いだした。

第二コホートについては、メランコリーうつ病、非メランコリーうつ病、双極性障害の灰白質体積異常を示すことができた。また、大規模サンプルでの検討でもうつ病、双極性障害の脳体積異常による鑑別がある程度可能であることを見いだした。

③ストレス脆弱性モデル動物の検証（HDAC の神経可塑性に関する作用の検討）

慢性軽微ストレス負荷によって、海馬の Camk2b 遺伝子上の CpG メチル化が減少することが分かった。SAHA 以外の HDAC 阻害剤である Sodium Butyrate を慢性軽微ストレス負荷マウスに投与したところ、海馬 CaMKKII β の発現増加が認められた。これらの結果から、メチル化やアセチル化による CaMKKII β の制御が示唆された。SAHA による CaMKKII β 発現増加に直接メチル化やアセチル化が関与しているかどうかの検証はできなかったが、CaMKKII β 発現増加の分子機構の詳細について解析ができた。

また、マウス SIRT1 がうつ様行動や神経新生に及ぼす影響を調べるために、不活性型 SIRT1 を海馬に過剰発現させ内在性 SIRT1 を阻害したところ、うつ様行動が増加することが分かった。SIRT1 を海馬で過剰発現させると、ストレス誘発性のうつ様行動が抑制され、SIRT1 がうつ様行動や神経新生に及ぼす影響が確認できた。平成 26 年度までの結果から、SIRT1 の発現により、神経新生の増加や神経突起

進展が起こることも分かった。

④バイオマーカー候補遺伝子のモデル動物を用いたスクリーニング（若年発症群）

うつ病モデルマウスの血液とうつ病患者白血球の相互遺伝子の網羅的発現解析で絞り込んだマーカー遺伝子について、2つのうつ病モデルマウスの脳サンプルを用いて、うつ病の病態に関する遺伝子発現について確認することができた。