

## 総括報告書

1. 研究開発課題名： DNA メチル化修飾に着目したうつ病のマーカー作成  
－双極、単極、治療抵抗性うつ病の識別を目指して－
2. 研究開発代表者： 大森哲郎 大学院医歯薬学研究部
3. 研究開発の成果

### DNA メチル化修飾変化を指標とする研究

DNA メチル化修飾変化レベルに差異のある遺伝子サイトを同定し、それらの内 17 種類のサイトを用いた判別分析を行い、うつ病群と対照群の 2 群にサンプルを区別することができた。論文を発表し (Numata et al. Epigenetics 2015)、国内特許を出願し (特願 2014 - 161176)、国際特許を出願手続き中である。一部の遺伝子サイトに関し、Pyrosequencer や MassARRAY などの別方法を用いて検証を行った。さらに別サンプルでの再現性確認を進めている。うつ状態のときにのみ見られる状態依存性所見か (state-dependent) 回復後も持続する素因依存性所見か (trait dependent) の区別の解析を進めている。また双極性障害における検討を行い、うつ病とは異なった結果を得た。企業と特許実施権許諾オプション契約を締結し、メチル化測定法の共同技術開発を準備している。分担研究者の森信は、脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子のいくつかのサイトの低メチル化を報告している。本研究ではセロトニントランスポーター遺伝子 CpG76 のメチル化率と治療反応に相関を見出している。

### 特定遺伝子 mRNA 発現解析を指標とした研究

PCR アレイを用いて診断間に mRNA レベルに差異のある遺伝子を同定し、うつ病群と対照群を区別することができた。特許出願し (特願 2014 - 035813)、国際特許も出願し (PCT/JP2015/051107)、論文発表した (Watanabe et al. J Psychiat Res 2015)。さらに、うつ病と双極性障害うつ病相の区別を目指し、PCR アレイ搭載遺伝子を再選定し、改良 PCR アレイを作成した。これを用いて両疾患が区別できるかどうかの検討を行って解析中である。

### BDNF およびサイトカインを指標とした研究

分担研究者の産業医大の中村 (平成 25 年 26 年) と吉村 (平成 27 年) は、脳由来神経栄養因子 (BDNF) を指標とした研究に取り組み、うつ病重症度と相関があること、および pro-BDNF 濃度ではうつ病群と対照群に差がないことを示した。分担研究者の関山は、産業衛生のフィールドにおいてサイトカイン・ケモカインの濃度を測定し、うつ病患者に特有のサイトカイン・ケモカインのプロファイルとストレスの程度との関連を見出した。

### 治療応答性と病態解析

分担研究者の久住は、うつ病患者の幼少期の虐待を質問紙法で調べ、幼少期の虐待が感情気質の形成を媒介として関与し、虐待の中でも特にネグレクトがうつ病の難治化に影響していることを明らかにした。