

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07654

研究課題名(和文) うつ病関連遺伝子が脳内ネットワークに与える影響についての研究

研究課題名(英文) Genetic effects on brain network in drug-naive patients with depressive disorder: a DTI study of 17 candidate genetic loci

研究代表者

掛田 伸吾 (Kakeda, Shingo)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：30352313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：最近の大規模試験で、うつ症状に関連する17種類の遺伝子多型が証明された。今回、MRI拡散テンソル画像を用いて、これらの遺伝子多型がうつ病患者の脳神経線維および脳内ネットワークに与える影響について調べた。17遺伝子多型についてTBSS法を用いて脳線維との関係を調べた結果、arginine-glutamic acid dipeptide repeats (RERE)遺伝子のみが脳線維の変容に関連していた。変容を認めた脳線維の多くは、従来、うつ病で異常と証明されてきた脳内ネットワークに一致していた。今回の研究結果は、RERE遺伝子が、うつ病で見られる脳内ネットワークの変容に関与する可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果は、関連遺伝子と17種類の遺伝子は、うつ病との関連が証明された数少ない候補遺伝子であり、今後、診断、治療、予防など様々な観点より、これらの遺伝子変異についての研究が進められるための有用なデータになると考える。以前より我々は、うつ病患者の遺伝子多型(BDNF遺伝子など)が関連する脳領域を特定し、これらの脳領域と臨床特性との関係を証明してきた。よって、我々が用いてきた形態的脳内ネットワークの画像的手法が、遺伝子が脳内ネットワークなど脳変容に与える影響を証明することに有用であるとことを証明したものと考える。

研究成果の概要(英文)：A genome-wide association study using mega-data identified 17 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in candidate genes for major depressive disorder (MDD). We investigated the relationship between WM alterations and 17 SNPs in candidate genes for MDD in the first depressive episode of drug-naive MDD patients using a tract-based spatial statistics (TBSS) method. Thirty-five drug-naive MDD patients with a first depressive episode and 47 age- and healthy subjects underwent diffusion tensor imaging scans and genotyping. For the various WM tract, the genotype effect significantly differed between diagnosis groups in only one SNP, rs301806, in the arginine-glutamic acid dipeptide (RE) repeats (RERE) gene. The RERE polymorphism was associated with WM alterations in first-episode and drug-naive MDD patients, which may be at least partially related to the manifestation of MDD.

研究分野：画像診断学

キーワード：画像診断 脳画像解析 ボクセルベース解析 うつ病 MRI 遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

世界保健機関 (WHO) は、世界で 3 億 5 千万人以上がうつ病に罹患しており、毎年 100 万人近くの自殺者のうち、うつ病患者の占める割合は半数を超えたとの統計を発表した。また本邦におけるうつ病による経済損失は 2 兆 6,782 億円とされ、その対策は急務である。対策を講じるためには科学的根拠の立証が必須であるため、うつ病発症に関する研究の必要性は高いと考える。うつ病発症において、遺伝要因は、環境因子に並ぶ重要な因子と推測されてきたが、過去の遺伝疫学的研究では症例数が少ないなど方法的に問題があり信頼性を欠いていた。最近、45 万人以上の遺伝子プロファイルを用いた大規模試験の結果、MDD と関連性のある 17 種類の遺伝的多型が同定された (Nat Genet. 2016;48:1031-6)。しかし、この研究では、うつ病群と健常者群との間で遺伝子型と対立遺伝子の頻度に差があることが証明されたのみであり、各遺伝子における中間表現型としての脳形態、認知機能や血清バイオマーカとの関連は証明されていない。特に、うつ病感受性遺伝子に関連する脳領域や脳内ネットワークの特定は、新たな治療のターゲットや予防法の発見につながる重要な研究テーマである。

近年の MRI 解析技術の進歩により、臨床データと関連する脳領域を自動的に検出する技術の精度が向上し、うつ病患者の脳領域と遺伝子、認知機能、血清バイオマーカとの関連が証明されている。また、MRI の撮像技術の進歩により、脳神経線維の微細構造の観察・計測が非侵襲的に行えるようになり、従来の方法では評価できなかったうつ病患者における神経線維の機能構造の変容が分かるようになってきた。拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging、以下 DTI) では拡散の異方性を画像化でき、微細な脳神経線維の評価が可能である。DTI から算出される代表的な値として、拡散異方性の指標である Fractional Anisotropy (FA) があり神経線維の統合性の異常検出に鋭敏とされている。個々の脳領域を対象とした従来の手法に比べ、高い感度で多角的に脳の構造的・機能的変化を捉えられることができるため、うつ病初期の軽微な脳変化を検出できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、大規模試験でうつ症状との関連が証明された 17 種類の遺伝子多型を対象に、最新の MRI 撮像 (脳形態画像、DTI) および解析技術を用いて、遺伝子多型がうつ病の脳神経線維および脳形態に与える影響について解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

初回エピソード未治療 MDD 35 例と正常被験者 47 例に対して、17 種類の遺伝子多型について測定し、さらに脳容積画像と MRI 拡散テンソル画像した。脳容積画像については、画像解析ソフト (FreeSurfer ver6.0) を用いて各容積を算出し、容積と各遺伝子多型との関係を調べた。また、MRI 拡散テンソル画像については、tract-based spatial statistics (TBSS) 法を用いて、脳線維の変容と各遺伝子多型との関係を調べた。

## 4. 研究成果

17 遺伝子多型について脳容積と遺伝子多型との関係を調べた結果、arginine-glutamic acid dipeptide repeats (RERE) 遺伝子のみで、うつ病患者と脳容積減少の関連が証明された。うつ病患者では、RERE 遺伝子に関連し、right-lateral orbitofrontal lobe と postcentral lobe で健

常者と比べ脳容積が減少していた(図1)。また遺伝子多型について TBSS 法を用いて脳線維との関係を調べた結果、arginine-glutamic acid dipeptide repeats (RERE) 遺伝子のみが脳線維の変容に関連していた。変容を認めた脳線維である anterior thalamic radiation、cingulum、corticospinal tract、inferior fronto-occipital fasciculus、inferior longitudinal fasciculus、superior longitudinal fasciculus、uncinate fasciculus、forceps major、forceps minor の多くは、従来、うつ病で異常と証明されてきた脳内ネットワークに一致していた(図2)。今回の研究結果は、うつ病患者において、RERE 遺伝子が脳神経細胞や脳神経線維の変容に関係することを示している。また、これらを構成する脳内ネットワークとうつ病の病態との関係も示唆された。この成果は、今後のうつ病患者のオンデマンド治療においての有用な情報になることを示すものである。また、うつ病の発症リスクや自殺の危険性が高い症例を予測するための重要なデータとして、脳画像が有用であることを証明するものとする。

図1 うつ病患者で見られる RERE 遺伝子に関連する脳容積の低下領域

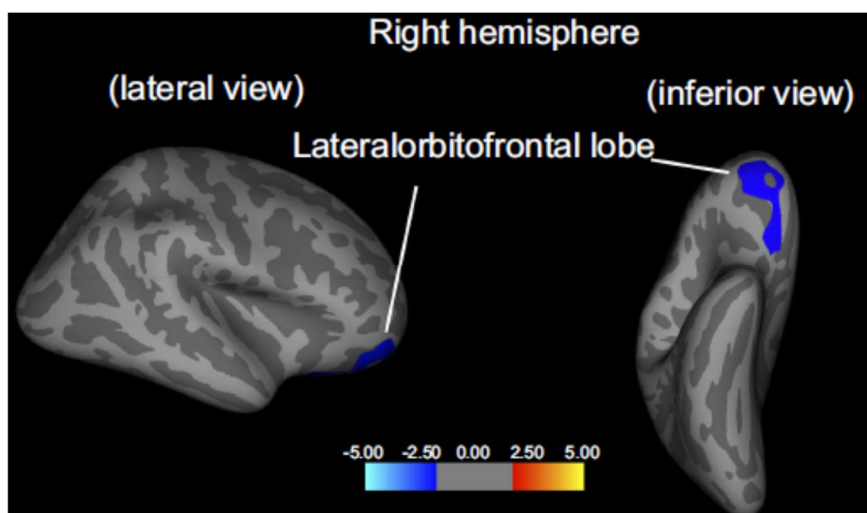
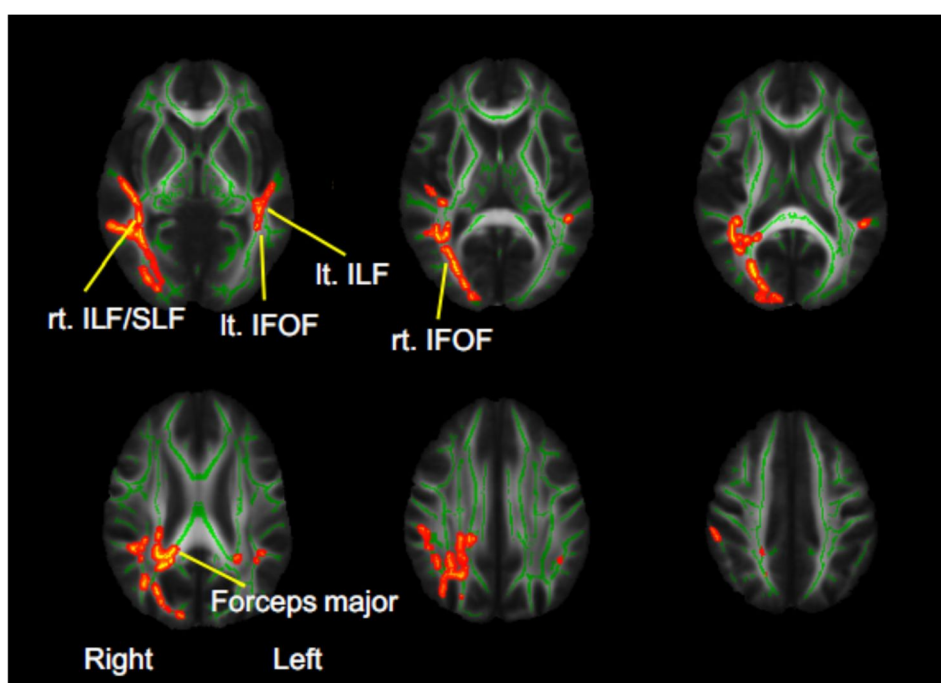


図2 うつ病患者で見られる RERE 遺伝子に関連する脳神経線維の変容を認めた領域



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Otsuka Yuka, Kakeda Shingo, Sugimoto Koichiro, Katsuki Asuka, Nguyen Le Hoa, Igata Ryohei, Watanabe Keita, Ueda Issei, Kishi Taro, Iwata Nakao, Korogi Yukunori, Yoshimura Reiji	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 COMT polymorphism regulates the hippocampal subfield volumes in first-episode, drug-naive patients with major depressive disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 1537 ~ 1545
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S199598	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kakeda Shingo, Watanabe Keita, Katsuki Asuka, Sugimoto Koichiro, Ueda Issei, Igata Natsuki, Kishi Taro, Iwata Nakao, Abe Osamu, Yoshimura Reiji, Korogi Yukunori	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Genetic effects on white matter integrity in drug-naive patients with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study of 17 genetic loci associated with depressive symptoms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 375 ~ 383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S190268	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Katsuki Asuka, Kakeda Shingo, Watanabe Keita, Igata Ryohei, Otsuka Yuka, Kishi Taro, Nguyen LeHoa, Ueda Issei, Iwata Nakao, Korogi Yukunori, Yoshimura Reiji	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 A single-nucleotide polymorphism influences brain morphology in drug-naive patients with major depressive disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 2425 ~ 2432
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S204461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sugimoto Koichiro, Kakeda Shingo, Watanabe Keita, Katsuki Asuka, Ueda Issei, Igata Natsuki, Igata Ryohei, Abe Osamu, Yoshimura Reiji, Korogi Yukunori	4. 巻 8
2. 論文標題 Relationship between white matter integrity and serum inflammatory cytokine levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-018-0174-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Kakeda Shingo, Watanabe Keita, Katsuki Asuka, Sugimoto Koichiro, Igata Natsuki, Ueda Issei, Igata Ryohei, Abe Osamu, Yoshimura Reiji, Korogi Yukunori	4. 巻 8
2. 論文標題 Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naive, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28300-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 掛田伸吾
2. 発表標題 Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naive, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry
3. 学会等名 日本放射線学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	興梠 征典  (Korogi Yukunori)  (60195691)	産業医科大学・医学部・教授    (37116)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------