

機関番号：32666

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007 ~ 2010

課題番号：19790570

研究課題名 (和文) 慢性閉塞性肺疾患の鬱症状を規定する遺伝子の探索

研究課題名 (英文) Search on genes related to depressive symptoms in COPD

研究代表者

石井 健男 (ISHII TAKEO)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：90445750

研究成果の概要 (和文)：

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) における重要な全身症状の一つである depression の原因としてセロトニン代謝が関連しているとの仮説によりその遺伝子などの探索を行った。セロトニントランスporter 遺伝子である SLC6A4 について検討したところ、遺伝子多型 rs20202936 は pack-years 及び COPD 罹患と有意に関連、また同遺伝子のほかの遺伝子多型 rs3794808 は HADS うつスコアと有意相関を認めた。SLC6A4 の遺伝子多型は喫煙量、COPD の病態、鬱に相関することから、同遺伝子を修飾する薬剤が COPD 及びその合併症のうつの双方の治療につながる可能性があることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

A serotonin transporter gene, SLC6A4, is thought to be related to nicotine dependence and depression, one of the comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The rare allele rs2020936 was significantly associated with COPD incidence in the trend model ($P = 0.003$; odds ratio, 2.20; 95% confidence interval, 1.31–3.74). This allele was also associated with the number of pack-years ($P = 0.026$). The major allele of another SNP of SLC6A4, namely rs3794808, correlated with the HADS depression score ($P = 0.016$). We conclude that SLC6A4 variation affects COPD pathogenesis, and this effect depends partly on tobacco consumption. SLC6A4 variation also affects depressive symptoms. SLC6A4 could be modified to prevent COPD and treat the depressive symptoms of COPD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	800,000	0	800,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,200,000	720,000	3,920,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患、鬱症状、セロトニン代謝関連遺伝子、肺高血圧、睡眠時無呼吸症候群、肥満

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患（COPD）では約半数で深刻な鬱傾向（depression）が認められ、特にターミナルでは 60%以上に鬱症状があり肺癌など他の呼吸器疾患との相違が際立つ（日本臨床。2003; 61: 2212-2219）。COPDにおける depression は呼吸リハビリテーションを継続させ、セルフマネジメント機能を向上させるという COPD の治療の阻害因子になり、そのコントロールは治療面において特に重要である。

近年、COPDにおける systemic consequence, comorbidity が重要な課題となっておりその機序として systemic inflammation, innate immunology の関与が指摘されているものの原因は不明であり（Gan WQ. Thorax 2004; 59: 574-580）、遺伝学的な原因探索もほとんど行われていない。Depression についても、その高い合併頻度にも関わらず機序は不明である。

また、COPDそのものの phenotype、すなわち呼吸機能上の閉塞性障害を中心とした障害との関連遺伝子の検索はなされてきたが、COPDの多種多様な全身症状の原因遺伝子については、本邦海外ともにあまり検討がなされていない。

うつ病の発症機序についてはモノアミン欠乏説、受容体感受性亢進説などが提唱され、候補遺伝子としてはセロトニン系、ドーパミン系、アドレナリン系の研究がなされてきた（Levinson DF, et al. Biol Psychiatry 2006; 60: 84-92）。

しかしながら、COPD の合併症としての鬱症

状の原因遺伝子探索はなされておらず、また同遺伝子が他の合併症状をも惹起する可能性についても調べられてはいない。

2. 研究の目的

慢性閉塞性肺疾患（COPD）における重要な全身症状の一つである depression の原因としてセロトニン代謝が関連しているとの仮説によりその遺伝子などの探査を行うこと、また同遺伝子を原因とし種々の全身症状を合併する COPD のサブタイプを規定し治療法を検討することを目的とする

3. 研究の方法

(1) COPD群及び対照群の当研究への登録：説明同意文書を利用し参加の同意を得、COPD群及び対照群の当研究への登録。

(2) ゲノムDNAの抽出：COPD及び対象群合わせて300名からゲノムDNAの抽出及び血清収集。遺伝子多型解析をSLC6A4 遺伝子などについてTaqman systemにて行った。

(3) 臨床データ収集

呼吸器症状及び検査（呼吸機能、動脈血液ガス、6分間歩行）、鬱症状（HADS などの抑うつ状態スコア）、肥満（体重及び身長、体液量検査、腹部CTによる内臓脂肪面積測定）、肺高血圧（心エコー）、睡眠時無呼吸（夜間酸素飽和度モニター）によるデータ採取。

(4) 遺伝子多型と臨床データの相関解析：COPD、喫煙歴、鬱スコア（HADSスコア）などとSLC6A4 などの遺伝子多型との相関を統計学的に検討。

4. 研究成果

(1) **COPD とうつ症状の関連について**：
80名のCOPD患者について呼吸器症状及び検査データと鬱症状との関連を解析、COPDのうつ症状について息苦しさおよび閉塞性障害との関連が示唆され、原疾患の治療がうつ症状改善にも寄与する可能性が高いことをアメリカ胸部疾患学会（2008年5月、トロント（カナダ））、日本呼吸器学会総会（2008年6月、神戸）にて報告。

(2) **COPD のうつ症状と QOL の関連**：
195名のCOPD患者について検討、COPDのうつ症状についてQOL（生活の質）との関連も示唆され、原疾患の治療がうつ症状改善からひいてはQOL改善にも寄与する可能性が高いことを日本呼吸器学会総会（2009年6月、東京）にて報告。

(3) **COPD とうつ症状、遺伝子の関連**：
本研究の遺伝子解析の2009年末時点での結果などについて”COPDのgeneticsおよびphenotypes”という題名で、第2回呼吸機能イメージング研究会（2010年1月、沖縄）にて講演を行った。セロトニントランスポーター遺伝子であるSLC6A4について検討したところ、遺伝子多型rs20202936はpack-years及びCOPD罹患と有意に関連、また同遺伝子のほかの遺伝子多型rs3794808はHADSうつスコアと有意相関を認めた。SLC6A4の遺伝子多型は喫煙量、COPDの病態、鬱に相関することから、同遺伝子を修飾する薬剤がCOPD及びその合併症のうつの双方の治療につながる可能性があることが示唆された。以上、SLC6A4とCOPD及びうつ症状について、アメリカ胸部疾患学会（2010年5月）での発表、また論文発表（Ishii T, et al. Journal of Human Genetics. 56; 41-46: 2010）。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

[雑誌論文]（計 1 件）

1. Ishii T, et al. Association of serotonin transporter gene variation with smoking, chronic obstructive pulmonary disease, and its depressive symptoms. Journal of Human Genetics. 56; 41-46: 2010

[学会発表]（計 6 件）

1. 石井 健男、他。Association of serotonin transporter gene variation with smoking, COPD, and its depressive symptoms. ATS [American Thoracic Society]2009. ニューオリンズ（アメリカ）, 2010年5月
2. 石井 健男、他。Serotonin transporter 遺伝子とうつ合併の気道病変型COPDとの関連. 第50回 日本呼吸器学会総会. 2010年4月25日. 京都
3. 石井 健男、他。COPDのgeneticsとphenotypes. 第2回呼吸機能イメージング研究会. 2010年1月30日. 沖縄
4. 石井 健男、他。慢性閉塞性肺疾患における鬱症状規定因子の検討及びQOLとの関係. 第49回 日本呼吸器学会総会. 2009年6月13日. 東京
5. 石井 健男、他。慢性閉塞性肺疾患における鬱症状規定因子の検討. 日本呼吸器学会総会. 2008年6月17日. 神戸.

6. 石井 健男、他。The factors related to depressive symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. ATS [American Thoracic Society] 2008. 2008年5月18日。トロント(カナダ)。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 健男 (ISHII TAKEO)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：90445750

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号：