

機関番号：17401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20790732

研究課題名 (和文) 小児うつ病の臨床的・分子生物学的検討と治療法の開発による自殺予防

研究課題名 (英文) Possibility of pharmacogenetic approach suicide prevention in pediatric major depressive disorder treatment.

研究代表者

川谷 淳子 ( KAWATANI JUNKO )

熊本大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：30423669

研究成果の概要 (和文)：初診時うつ病が疑われた 57 名の小児のうち、SDS スコアが 40 点以上で、DSM-IV の大うつ病性障害の診断基準を満たし、2 名以上の小児科医の面談にてうつ病と診断された 10-17 才の 43 名 (平均 14.3±1.3 才 M/F=16/27) を対象に 5-HTTLPR および BDNF 多型解析を行った。また、コントロールとして健常成人 (23-68 才) 100 名に対し同様に多型解析を行った。5-HTTLPR の S 型アリルの遺伝子頻度は、コントロール群では 98%、患者群では 94% で有意差は認めなかった。(χ<sup>2</sup>検定、p=0.20)

BDNF 多型解析では、Met 型の遺伝子頻度は、コントロール群では 67%、患者群では 70% で有意差は認めなかった。(χ<sup>2</sup>検定、p=0.76)

患者群における SSRI 投与による治療効果と各遺伝子の多型分布の関連では、未投薬時と SSRI (paroxetine20mg/day もしくは fuluvoxamin25mg/day) 6 週間投与後に SDS スコアの評価を行い、スコア改善率が 10%以上を responder 群、10%未満を non-responder と定義した。両群の 5-HTTLPR および BDNF 多型頻度を比較したが、薬剤反応性と 5-HTTLPR の S 型アリルの遺伝子 (χ<sup>2</sup>検定、p=0.33)、BDNF Met 型の遺伝子 (χ<sup>2</sup>検定、p=0.8) の間に統計学的有意な関連性は認めなかった。現時点では対象が小規模であり、今後さらに症例数の集積を行い、5-HTTLPR が multi-allelic な多型である点や、SSRI の作用機序が paroxetine、fuluvoxamin で完全に一致しない点、性差などを考慮し再解析を必要とする。

研究成果の概要 (英文)：

Screenings were conducted on 127 patients, and 43 patients (16boys and 27 girls; mean age, 14.3 years; standard deviation [SD], 1.3years) who have shown predisposition for depression were selected based on a Zung self-rating depression scale (SDS) of 40 points or above and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). The diagnosis of Depressive disorder was established by two raters including Licensed pediatric-psychological clinician using the Structured Clinical Interview. One hundred healthy subjects (23-68 years) were used as control in the study. Both groups were genotyped for 5-HTTLPR and BDNF. The frequency of the 5-HTTLPR variant was described as below: S allele (sl and ss genotype) was 98% , and for BDNF Val66Met

was 67% in the control group. The frequency of the 5-HTTLPR variant was described as below: S allele (sl and ss genotype) was 94% , and for BDNF Val66Met was 70% in the patient group. No significant difference for the frequency of the 5-HTTLPR ( $\chi^2$ test,  $p=0.20$ ) and BDNF variants ( $\chi^2$ test,  $p=0.76$ ) was found between the control group and the patient group. The patients were randomly assigned to either paroxetine20mg/day or fluvoxamin25mg/day for 6weeks. All patients were evaluated initially and at weeks 6 using Zung self-rating depression scale (SDS). Patients who showed a minimum of 10% decrease in the SDS score after 6 weeks of treatment were defined as a responder. The frequencies of the 5-HTTLPR genotypes did not significantly differ between the responder and in the non-responder group ( $\chi^2$ test,  $p=0.33$ ) . The frequencies of the BDNF genotypes did not significantly differ between the responders and in the non-responders ( $\chi^2$ test,  $p=0.8$ ) . Since the sample size is small, further sample collection is needed. Moreover, considering 5-HTTLPE is multi-allelic, the SSRI used are divided into paroxetine and fluvoxamin, and gender is not considered in this study, further analysis is needed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児社会医学

#### 1. 研究開始当初の背景

先行研究により、うつ病は遺伝因子と環境因子の双方が関係する多因子疾患であることがわかっている。環境因子として、発達早期の大きなストレスへの暴露は、神経形成に影響し、ストレス耐性の低下、人間関係におけるストレスへの過剰反応へ繋がり、うつ病をはじめとする精神疾患を引き起こすことが報告されている。遺伝的要因では、セロトニントランスポーターのプロモーター領域の多型 (5HTTLPR; serotonin transporter gene polymorphism within the promoter region) で 44 塩基が挿入される long variant (L型)

と、44 塩基が欠失する short variant (S型) があり、S型ではL型より転写活性が低いことが報告されている。S型と不安傾向との関連 (Lesch KP et al, 1996) や、5HTTLPRがうつ病の発症に関わる可能性の点で注目されている。5HTTLPRのS型の子どもが、小児期にストレスを受けて成長した後にうつ病を発症しやすい (Caspi et al, 2003)、5HTTLPRのと脳由来の神経栄養因子 Brain-driven neurotrophic factor (BDNF) の多型を有する小児に不良な環境因子が作用することでうつ病の発症リスクが高まるが、社会的支援でのリスクの緩和が可能であることも報告されて

いる (Kaufman、2006)。

うつ病と診断される小児は増加傾向にあり、自殺に至るケースもあるが、成人に比べ非典型的で見逃されやすく、心的心理的なアプローチにのみ終始し、上記のように分子生物学要因がの検討が必要であるにもかかわらず医学的取り組みはあまり着目されていない。

本研究において、小児うつ病の臨床的評価と分子生物学的な病因・病態を考慮した治療を目指す。

## 2. 研究の目的

質問紙、構築的インタビューによるうつ病の評価と、セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型

(5HTTLPR) および脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子多型の関連について検討する。

患者群における SSRI 投与による治療効果と各遺伝子の多型分布の関連についても検討する。

遺伝的背景を考慮したうつ病の治療反応性予測が可能であれば、無駄な長期投与やそれに伴う小児の成長や発達、内分泌機能への影響も避けられる。

## 3. 研究の方法

対象：熊本大学医学部附属病院発達小児科の初診時、うつ病が疑われ、書面にて研究への同意が得られた 57 名の患者のうち SDS スコアが 40 点以上で、DSM-IV の大うつ病性障害の診断基準を満たし、2 名以上の小児科医の面談にてうつ病と診断された 10-17 才の 43 名 (平均 14.3±1.3 才 M/F=16/27) を対象。除外例は統合失調症を含む他の精神疾患 9 名、自閉症 1 名、知的障害 (WISC-III による知能検査にて IQ<70) 2 名、他内科的疾患 2 名で

あった。対象患者の 5-HTTLPR および BDNF の遺伝子多型解析を行った。

コントロールとして健常成人 (23-68 才) 100 名分の日本人由来 B 細胞株より、同様に 5-HTTLPR および BDNF 多型解析を行った。

5-HTTLPR : 全血 50  $\mu$ l より MagNa Pure LC350 (Roche diagnostics) によるストレプトアビジンコート済み磁気体粒子 DNA 吸着分離法で DNA 精製を行った。PCR 法を用い、2% アガロースゲル電気泳動にて繰り返し配列の多い L 型と、少ない S 型の判定を行った。

BDNF 多型: 同様に DNA 分離を行い、real-time PCR によりアミノ酸置換 (Val66Met) を伴う機能的遺伝子多型解析 (Val 型・Met 型) を行った。

投薬と臨床評価 : 未投薬時と SSRI (paroxetine 20mg/day もしくは fulvoxamin 25mg/day) 6 週間投与後に SDS スコアの評価を行い、スコア改善率が 10% 以上を responder 群、10% 未満を non-responder と定義した。

統計解析 : 患者群とコントロール群の遺伝子多型の分布の差の検定には、 $\chi^2$  検定を行った。(SPSS16.0 software package)

## 4. 研究成果

5-HTTLPR の S 型アレルの遺伝子頻度は、コントロール群では 98%、患者群では 94% で有意差は認めなかった。 $(\chi^2$  検定、 $p=0.20$ )

BDNF 多型解析では、Met 型 (Met/Met および Met/Val) の遺伝子頻度は、コントロール群では 67%、患者群では 70% で有意差は認めなかった ( $\chi^2$  検定、 $p=0.76$ )。最も弱い活性をもつといわれる Met/Met のみの比較は、コントロール群では 22.1%、患者群では 20.0% で有意差を認めなかった。5HTTLPR の S 型保有とストレス脆弱性との関連や、神経症傾向などの正確との関連性からうつ病発

症との関連も考えられているが一致した結果が得られていない。人種差、評価法の不一致（一定していない）などの影響も考えられるが、特に5-HTTLPRは14種類のアリルからなるmulti-allelicな多型である点も考慮に入れる必要がある。BDNFのVal66Met多型も同様にうつ病発症との関連性が報告され、Metアリルやそのホモ接合体が有意なリスクファクターであるなどの関連性を示す報告もあるが、否定する報告もある。BDNFのVal66Met多型に関しては、Val66MetではなくMet BDNF対立遺伝子がうつ病患者の海馬の重量や自殺行動に関与するという報告もあり、うつ病発症の背景要因としてこれらのBDNF関連遺伝子の関与は検討すべきである。患者群におけるSSRI投与による治療効果と各遺伝子の多型分布の関連では、投与開始後6週間後にSDSスコアの改善率が10%以上のresponder群、10%未満のnon-responderの5-HTTLPRおよびBDNF多型頻度を比較したが、薬剤反応性と5-HTTLPRのS型・L型遺伝子多型（ $\chi^2$ 検定、 $p=0.33$ ）、BDNF Met型・Val型遺伝子多型（ $\chi^2$ 検定、 $p=0.8$ ）の間に統計学的有意な関連性は認めなかった。BDNF遺伝子においてVal66Met多型は、BDNFの分泌、細胞内輸送に影響する機能的多型であり、Metアリル保持者はVal/Val保持者において抗うつ効果において高い臨床効果を示すという報告もなされている。5-HTTLPRがmulti-allelicな多型である点や、SSRIの作用機序がparoxetine、fuluvoxaminで完全に一致しない点、性差などを考慮し再解析を必要とすると考える。現時点では対象が小規模であり、今後さらに症例数の集積を行い、再検討したい。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川谷 淳子 ( KAWATANI JUNKO )