

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590820

研究課題名(和文) 高齢期うつ病の1次・2次予防に向けたエピジェネティクスによるBDNFの疫学的研究

研究課題名(英文) Epidemiologic study on epigenetics related to BDNF for primary and secondary prevention of depression in the elderly

研究代表者

井原 一成 (IHARA, Kazushige)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：10266083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、地域における高齢期うつ病予防を目的に、うつ病の病態的特徴の検索と生物学的スクリーニング指標の開発を目指して行うエピジェネティクス疫学の断面研究である。高齢者の疫学調査で精神科医が同定したうつ病患者と健常者とを比較したところ、神経栄養因子(BDNF)プロモーター遺伝子の転写開始点近傍に存在する幾つかのCpGサイトのDNAメチル化率はうつ病患者で有意に高率であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Primary and secondary prevention of depression among the elderly is a crucial challenge of public health services. The purpose of this study is to investigate a role of epigenetics in the pathology of depressive disorders among the elderly and to develop a biological screening tool for depression using epigenetic methods. Our cross-sectional study explored that methylation rates of some CpG units at the promoters of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene were higher in elderly persons with major depressive disorder than in healthy controls.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：疫学 大うつ病性障害 うつ尺度 地域精神保健 脳由来神経栄養因子(BDNF) エピジェネティクス
メチル化障害 後期高齢者

1. 研究開始当初の背景

うつ病は高齢期の重要な健康問題の一つで高齢期のうつ病は、生活の質を落とすとともに Activities of Daily Living の低下を招くことから、早期発見早期治療が求められる疾患である。高齢期うつ病は米国精神医学会診断基準 (DSM-) の大うつ病性障害と米国精神医学会研究用診断基準の小うつ病性障害とを併せて 3~8%以上の高い時点有病率を有していると考えられているにもかかわらず、その多くが専門治療を受けないまま地域に潜在している。地域における早期発見のためのスクリーニングの開発は重要な課題である。

我が国では、地域における高齢期のうつ病に対する早期発見の手法が提案されている(うつ予防・支援マニュアル、厚生労働省)。これは2段階式のスクリーニングで、基本チェックリストの低い特異度を背景に、基本チェックリスト陽性者に対して看護師らが面接で2次アセスメントを行うことになっている。研究代表者は、厚生労働省の老人保健事業により、地域に2次アセスメントを導入し、そのスクリーニング精度を精神科医の診断を至適基準として検証する試みを続けている。2次アセスメントの研修方法を改善することで、スクリーニング精度は改善しつつあるが、未だ感度は60%を超える程度にとどまっている。感度の低さの主要因は、看護師らのうつ症状の見落としである。しかし、看護師らへのインタビュー調査を行ったところ、スクリーニング感度の低さの背景には、さらに、看護師らのアセスメントに対する消極的な態度がある。基本チェックリストの特異度が低いために、うつ病ではない人にうつ症状を尋ねる可能性が高くなるが、そのことを厭う気持ちが看護師らには認められる。このことは、2次アセスメント研修に改善の余地のあることを示すが、同時に、2次アセスメントにおける看護師らだけではなく、基本チェックリストにおける本人の自己評価によるうつ症状の把握も難しいことを含意している。精度の低さは、スクリーニングが本人やコメディカルによるうつ症状の把握に頼る以上、高齢期に限らずどの年齢層のうつ病にもついてまわる問題である。うつ病スクリーニングの精度向上のために、本人主観やコメディカルの症状把握に頼らない、より客観的なスクリーニング指標の開発が求められている。

うつ病では、症状把握に比べ客観性が高いと考えられる生物学的指標を用いたスクリーニング方法の開発が長く続けられてきた。これまで検討されたどの生物学的指標もスクリーニング指標になり得なかったが、近年、脳由来神経栄養因子 (BDNF: Brain Derived Neurotrophic factor) にその可能性が示唆され注目を集めている。うつ病患者で BDNF の末梢血中の濃度が低下することが報告されるようになったからである。本研究の研究

分担者の森信らは、BDNF 遺伝子プロモーターの DNA メチル化障害に注目するエピジェネティックな研究により、末梢血 DNA から BDNF 遺伝子 exon 1 のプロモーター領域にある CpG アイランドのメチル化を解析し、成人の大うつ病性障害と健康者で有意にパターンが異なることを報告した (Morinobu 他. PLoS ONE 6: e23881, 2011)。また、その感度は 100%に上る可能性が示唆された。森信らの研究は、医療機関に結びついた患者を対象とした研究である。今後、地域に潜在するうつ病罹患者を対象に疫学的視点に立ったスクリーニング精度についての検証が行われることが求められる。しかしながら、成人期のうつ病で示された BDNF 遺伝子プロモーターの DNA メチル化障害のスクリーニング指標としての高い可能性は、高齢期うつ病においても確認されることが期待される。

高齢期のうつ病が、成人のうつ病と同じ病因・病態に基づく疾患であるかどうかは、うつ病の疫学研究の一つの論点である。高齢期のうつ病は、身体疾患が起こりやすくなり、配偶者や友人などの死、社会経済活動からの引退など、成人期とは比較にならない多くの喪失を経験する。また、動脈硬化や認知症の影響を受ける可能性も高い。他方で、国内外の疫学研究は、大うつ病性障害の有病率が高齢者では予想に反し、成人に比べて低いことを示した。また高齢者のうつ病では、軽症のタイプが多いことも知られている。地域に潜在するうつ病の高齢者で、森信らが成人で示した BDNF 遺伝子プロモーターの DNA メチル化障害のパターンを確認することが出来れば、高齢期のうつ病の原因・病態についての議論にも大きな貢献をするはずである。また、小うつ病性障害が大うつ病性障害の軽症例であるのか独立した疾患カテゴリーであるかについても精神医学で注目されている論点の一つである (Merikangas KR ら Minor depression. DSM- Sourcebook Vol. 2 American Psychiatric Association)。疫学的に把握した大うつ病性障害と小うつ病性障害について、BDNF 遺伝子プロモーターの DNA メチル化障害のパターンを比較すれば、現在は研究用診断基準で提案されている段階の小うつ病性障害の疾患カテゴリーの確立に向けた議論にも貢献が期待できる。

2. 研究の目的

地域における高齢期のうつ病予防に向けて、エピジェネティックな観点からの病態的特徴の検索と生物学的スクリーニング指標の開発を目指し、疫学調査で精神科医が同定したうつ病と BDNF 遺伝子プロモーターの DNA メチル化障害との関連を、うつ病への罹患の有無による比較とうつ病の病型間の比較とにより検討することである。

3. 研究の方法

本研究は、平成 23 年度に実施済みの健康調査のデータと、平成 24 年度以後に高齢者を対象とする調査を行うことで得られるデータとを併し断面調査のデザインで分析を行う疫学的研究である。

23 年度のデータは診断情報を含む疫学データセットと保存血清からなっている。24、25、26 年の各年度には、うつ病の者と対照となる健常者とを把握しかつそれらの者の血液を取得するための疫学調査の実施を計画した。研究代表者の井原と研究分担者の吉田と大淵とが調査を実施し、血液は分担研究者の森信による BDNF プロモーターの DNA メチル化障害の分析に用いるために凍結保存することとした。

本研究は東邦大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。なお、本研究で把握された大うつ病性障害の者には専門医療機関での治療開始を勧め紹介状を提供する。小うつ病性障害の者には、専門医療機関受診を提案し希望者に紹介状を提供することとした。

(1) 平成 24 年度： 研究分担者の吉田らが実施する疫学調査に併せて、うつ尺度と認知機能検査を用いてスクリーニングを行い、その陽性者および対照となる陰性者とともに後日行う専門医による面接への受診を勧奨した。専門医面接では Structured Clinical Interview for DSM- のモジュール A とモジュール J とを用いるとともに、臨床的に意味のある重症度のうつ病を同定するために GRID-HAMD も実施し 7 点以上の者に最終的な診断を与えることとした。認知機能は Mini Mental States of Examination により測定し、24 点未満で認知症の罹患が疑われる者は分析から除外した。

研究分担者の大淵らが実施する疫学調査に併せて、平成 23 年度に把握したうつ病罹患者の対照となる者を把握するためにうつ尺度陰性者の者から ad hoc なサンプルを抽出し専門医による面接への受診を依頼した。

BDNF プロモーターの DNA メチル化障害の分析は、研究分担者の森信が吉田らから提供を受けた保存血液を用いて実施する。

(2) 平成 25 年度： 研究分担者の大淵らが実施する疫学調査に併せて、うつ尺度と認知機能検査を用いてスクリーニングを行い、その陽性者および対照となる陰性者とともに後日行う専門医による面接への受診を勧奨することとした。専門医の診断手続や認知機能検査は平成 24 年度と同様である。

BDNF プロモーターの DNA メチル化障害の分析は、研究分担者の森信が大淵らから提供を受けた保存血液を用いて実施する。

(3) 平成 26 年度： 研究分担者の吉田らが実施する疫学調査に併せて、うつ尺度と認知機能検査を用いてスクリーニングを行い、

その陽性者および対照となる陰性者とともに後日行う専門医による面接への受診を勧奨することとした。専門医の診断手続や認知機能検査は平成 24、25 年度と同様である。

BDNF プロモーターの DNA メチル化障害の分析は、研究分担者の森信が吉田らから提供を受けた保存血液を用いて実施する。

4. 研究成果

(1) 平成 24 年度： 疫学調査に 575 人の参加者を得た。うつ尺度陽性者 103 人中 69 人、うつ尺度陰性者 472 人中 122 人の計 191 人が専門医調査に参加した。これにより未治療の大うつ病性障害の者 8 人と小うつ病性障害の者 24 人が把握された。これらの者の血液は凍結され、吉田による連結可能匿名化の手続終了後、森信に提供された。

ad hoc なサンプル 33 人が医師面接を受診した。このうち、現在および過去においてうつ病罹患の経験のない 21 人を平成 23 年度に把握したうつ病の者の対照候補者とした。

平成 23 年度分の凍結血液が、連結可能匿名化の手続を経て大淵から森信に提供された。森信は平成 23 年度分の BDNF 解析を開始した。

(2) 平成 25 年度： 疫学調査に 791 人の参加者を得た。うつ尺度陽性者 125 人中 75 人が専門医調査に参加した。これにより未治療の大うつ病性障害の者 7 人と小うつ病性障害の者 8 人とが把握された。これらの者の血液は凍結され、大淵による連結可能匿名化の手続終了後、森信に提供された。

研究分担研究者の森信は 23 年度に実施済みの健康調査時の血液について BDNF プロモーターの DNA メチル化障害の再分析を行った。これは 24 年度に行った分析で DNA の抽出が出来なかったサンプルがあったことによる。

(3) 平成 26 年度： 疫学調査に 491 人の参加者を得た。このうち認知機能の保たれた 377 人を対象にうつ尺度を用いてスクリーニングを行い、その陽性者 81 名と陰性者 296 人のうちの 217 人とともに後日行う専門医による面接への受診を依頼した。専門医面接の参加者は計 153 人で、このうち未治療の大うつ病性障害 6 人と小うつ病性障害 9 人及び対照群となる健常者 70 人とを同定することができた。また吉田により血液が凍結保管された。

分担研究者の森信は 24 年度に把握した健常対照者 32 人の血液について BDNF プロモーターの DNA メチル化障害の分析を行った。その結果と平成 25 年度に森信が分析済みの 23 年度に把握された大うつ病性障害の高齢者のメチル化障害のデータとをあわせ、井原が統計学的な分析を行った。その結果 CpG_2、CpG_28、CpG_32、CpG_3334、CpG_5051、CpG_63、CpG_71、CpG_7273、CpG_7475、CpG_77、

CpG_8081 で大うつ病の者でメチル化率が有意に高く、このうち CpG_32、CpG_3334、CpG_71 では10%以上の差が認められた。特に CpG_32 は30%以上の差が認められたが、これは成人サンプルで大うつ病と健常群との比較で森信らが得た結果に符合するものであった。

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)

Hashizume M, Hachisu M, Yoshida H, Kim M, Kim HK, Amano Y, Hasegawa C, Suzuki T, Ihara K: Serum brain-derived neurotrophic factor level in elderly women depression: a community-based study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 56, 査読有 2015, pp109-116, DOI: 10.1016/j.pnpbp

〔学会発表〕(計 10 件)

井原一成、端詰勝敬、蜂須貢、大庭輝、長谷川千絵、天野雄一、飯田浩毅、金憲経、小島成美、吉田祐子、金美芝、鈴木隆雄、吉田英世: BDNF と基本チェックリスト、アパシー尺度の高齢うつ病に対するスクリーニング精度。第73回日本公衆衛生学会総会・宇都宮東武ホテルグランデ(栃木県、宇都宮市)。2014.11.5

吉田英世、井原一成、鈴木隆雄、島田裕之、吉田祐子、小島成美、金美芝、平野浩彦、金憲経、長谷川千絵、飯田浩毅、天野雄一、端詰勝敬、蜂須貢: 地域高齢者の脳神経由来栄養因子の血中濃度はうつ病発症後に低下する。第73回日本公衆衛生学会総会・宇都宮東武ホテルグランデ(栃木県、宇都宮市)。2014.11.4

天野雄一、端詰勝敬、蜂須貢、吉田英世、河合恒、平野浩彦、小島基永、藤原佳典、大淵修二、井原一成: 地域在住高齢者における大津病勢障害の一年後予後。第11回日本うつ病学会総会・広島国際会議場(広島県、広島市)。2014.7.19

井原一成、端詰勝敬、長谷川千絵、飯田浩毅、大庭輝、吉田英世、蜂須貢: 地域高齢者における血清中の脳由来神経栄養因子と大うつ病性障害との関連。第78回日本民族衛生学会。佐賀大学(佐賀県、佐賀市)。2013.11.16

Ihara K, Hachisu M, Yoshida H, Kawai H, Kojima M, Fujiwara Y, Obuchi S, Hashizume M: Positive correlation between serum brain-derived neurotrophic factor and depression in community dwelling older adults. 14th

international congress of International Federation of Psychiatric Epidemiology. Leipzig (Germany). 2013.6.6

長谷川千絵、吉田英世、大庭輝、平野浩彦、河合恒、小島基永、藤原佳典、大淵修二、端詰勝敬、小島光洋、井原一成: 地域高齢者における小うつ病性障害の臨床的特徴の検討。第71回日本公衆衛生学会総会・山口市民会館(山口県、山口市)。2012.10.26

端詰勝敬、蜂須貢、吉田英世、河合恒、平野浩彦、小島基永、藤原佳典、大淵修二、井原一成: 地域高齢者における脳由来神経栄養因子とうつ、健康パラメータとの関連性について。第71回日本公衆衛生学会総会・山口市民会館(山口県、山口市)。2012.10.24

蜂須貢、端詰勝敬、吉田英世、河合恒、平野浩彦、小島基永、藤原佳典、大淵修二、井原一成: 地域高齢者における血清中脳由来神経栄養因子(BDNF)と各種健康パラメータとの関連。第56回日本薬学会関東支部大会・昭和大学(東京都、品川区)。2012.10.13

蜂須貢、端詰勝敬、吉田英世、河合恒、平野浩彦、小島基永、藤原佳典、大淵修二、井原一成: 地域高齢者における血清中脳由来神経栄養因子(BDNF)とうつ、認知、健康パラメータとの関連。第9回日本うつ病学会総会・京王プラザホテル(東京都、新宿区)。2012.7.27

端詰勝敬、蜂須貢、吉田英世、河合恒、平野浩彦、小島基永、藤原佳典、大淵修二、井原一成: 地域高齢者における脳由来神経栄養因子とうつ状態との関連。第27回日本老年精神医学会。大宮ソニックシティ(埼玉県、さいたま市)。2012.6.22

6. 研究組織

(1)研究代表者

井原 一成 (IHARA, Kazushige)
東邦大学・医学部・講師
研究者番号: 1 0 2 6 6 0 8 3

(2)研究分担者

森信 繁 (MORINOBU, Shigeru)
高知大学・医歯学系・教授
研究者番号: 3 0 1 9 1 0 4 2

吉田 英世 (YOSHIDA, Hideyo)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：00242735

大淵 修一 (OBUCHI, Shuichi)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長

研究者番号：50265740