

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461858

研究課題名(和文) うつ病患者の遺伝子多型が脳微細構造に及ぼす影響をMR統計画像解析を用いて評価する

研究課題名(英文) Relationship between brain volume and the gene polymorphisms of catechol-O-methyltransferase and norepinephrine transporter in treatment-naïve major depressive disorder: Voxel-based morphometry

研究代表者

興梠 征典 (KOROGI, Yukunori)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：60195691

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者と健常者におけるCOMT遺伝子多型とNET遺伝子多型が、脳微細構造に及ぼす影響を、MR統計画像解析を用いて検討した。3次元高分解能MR画像による脳容積解析では、COMT遺伝子多型のMet carrier群において、健常群に比し患者群では尾状核の体積が有意に小さかった。Valine/Valine型においては差がなかった。NETではG1287A多型において有意な関連が見られ、G/A型やA/A型に比べG/G型では左前頭前皮質の容積減少の程度が、健常群よりも患者群において有意に大きかった。これらの所見が、MDD患者の症状に関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We assessed associations of genetic variations in catechol-O-methyltransferase (COMT) and norepinephrine transporter (NET) with brain volume in major depressive disorder (MDD) using VBM analysis of brain MRI. We recruited 30 first-episode, treatment-naïve MDD patients and 48 healthy subjects matched for age and gender; they were divided by the COMT/NET genotypes. Effects of the genotype and the genotype-diagnosis interaction in relation to brain morphology in the each group were evaluated using a VBM. In the healthy subjects, interacting functional variants in COMT affected gray matter regional volume; Val/Val individuals had smaller volume in the bilateral caudate and the posterior cingulate cortex compared to Val/Met individuals. In the MDD cases, the COMT genotype affected volume reduction in the caudate. A significant NET genotype (G1287A) - diagnosis interaction was found in the left dorsolateral prefrontal cortex, and the polymorphism of the NET gene was associated with

研究分野：医歯薬学

キーワード：大うつ病性障害 遺伝子多型 拡散テンソル画像 脳MR統計画像解析

1. 研究開始当初の背景

脳科学の進歩に伴いうつ病研究は分子レベル・遺伝子レベルへと展開しており、うつ病と神経伝達物質関連遺伝子との関連が注目されている。研究対象とした catechol-O-methyltransferase (COMT) はカテコールアミンを不活化させる主要酵素であり、COMT 遺伝子多型での Met carrier 群は Val/Val 群に比べ、COMT 活性が 40% 低下すると報告されている。うつ病における COMT 遺伝子多型に着目した先行研究によると、男性では Met carrier 群では、Val/Val 群に比べて約 2 倍のうつ病罹患率であった。一方、norepinephrine transporter (NET) には少なくとも 2 つの機能的遺伝子多型 (T-182C, G1287A) が存在しており、NET の再取り込機能と関連していると考えられている。

これまで臨床画像を用いて、うつ病の器質的異常を検出することはできなかった。MRI を用いた先行研究では、反復性うつ病の海馬体積を測定し、対照群と比較して左右の海馬ともに有意に減少していること、この萎縮の程度がうつ病エピソードの回数と関連していることが報告されている。SPM (statistical parametric mapping) を代表とする脳画像統計解析法は、解析対象の固有脳を標準脳に投影することで、全脳のボクセル毎に統計解析を行う方法であり、仮説によらずにかつ低いバイアスで全脳を一度に解析することが可能となった。

2. 研究の目的

COMT 遺伝子多型により COMT 活性が異なる、うつ病罹患率が異なるとの報告がある。また、NET の遺伝子多型は NET の再取り込機能と関連していると考えられている。しかし、これら遺伝子情報とうつ病の発生や症状の関連について十分に解明されていない。そこで、うつ病患者における COMT 遺伝子多型および NET 遺伝子多型が脳の微細構造に与える影響について、脳 MR 統計画像解析法を用いて証明する。

3. 研究の方法

当院神経・精神科を受診し、DSM-IV-TR で大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder: MDD) の診断基準を満たす患者、および患者群に年齢性別がマッチした正常対照群を対象とした。患者に対して、以下の検査を行った。臨床検査：臨床症状の評価としてハミルトンうつ病評価尺度 (17 項目) および認知機能検査として Wisconsin Card Sorting Test (WCST) と Iowa Gambling Task (IGT) 頭部 MRI 検査：T2 強調画像、FLAIR 画像、3 次元高分解能 T1 強調画像、motion probing gradient (MPG) 印加軸数 20 軸の拡散テンソル画像、血液検査：COMT 遺伝子多型と NET 遺伝子多型の検査、および MHPG と HVA の血中濃度を Elisa 法

および HPLCECD 法にて測定した。正常対照群については上記のうち、検査とを行った。

うつ病群と正常対照群は、COMT 遺伝子多型によりそれぞれ Met carrier 群と Val/Val 群に分類し、NET 遺伝子多型は (T-182C) と (G1287A) の 2 か所の機能的 SNPs に関して検討した。MR 画像における脳形態の違いについて群間比較することにより、COMT および NET 遺伝子多型が脳形態に及ぼす影響について解明した。VBM 解析に用いた方法は以下のとおりである。撮像シーケンス：3D-FSPGR (three-dimensional fast spoiled gradient recalled acquisition)、撮像パラメータ：TR/TE/FA/inversion time: 10/4.1/10/700、FOV24cm、スライス厚 1.2mm。MRI データは高性能コンピュータ上で処理と解析を行った。SPM8 (Statistical Parametric Mapping 8) を用いて、全灰白質容積、白質容積、脳脊髄液容積・全頭蓋内容積を算出し、DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponential Lie Algebra) 法を用いて正規化を行った。

4. 研究成果

(1) COMT 遺伝子多型

初回発症かつ未治療のうつ病患者 30 例と、性別・年齢をマッチさせた正常対照 48 例のデータを対象とした。COMT 遺伝子多型により Met carrier 群と Val/Val 群に分類した結果、Met carrier 群では両側の尾状核が、正常対照群よりもうつ病群において有意に小さかった (図、表)。一方 Val/Val 群では、うつ病群と正常対照群で尾状核の容積に差が見られなかった。脳形態に影響する遺伝子多型と診断の相互作用については、右尾状核に有意な影響が見られた。

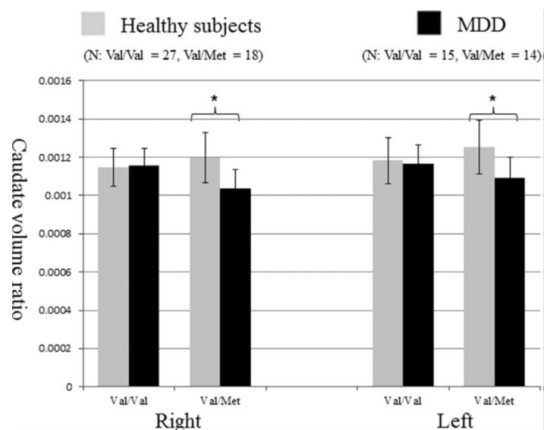


Table 3  
Caudate volume ratios.

	HS	MDD	p value
Val/Val			
Right	0.00115 (0.00010)	0.00116 (0.00009)	0.42
Left	0.00118 (0.00012)	0.00117 (0.00010)	0.35
Val/Met			
Right	0.00120 (0.00013)	0.00104 (0.00010)	< 0.01
Left	0.00125 (0.00014)	0.00109 (0.00011)	< 0.01

先行研究においても MDD と尾状核の関連は検討されており、尾状核の容積減少や代謝ならびに血流低下などが報告されている。情緒の制御において尾状核は「脳の報酬システム」の中核をなすことが知られているが、報酬に対する反応低下はうつ病の特徴の一つである。本研究は、尾状核は MDD に関連があるという仮説を支持する。

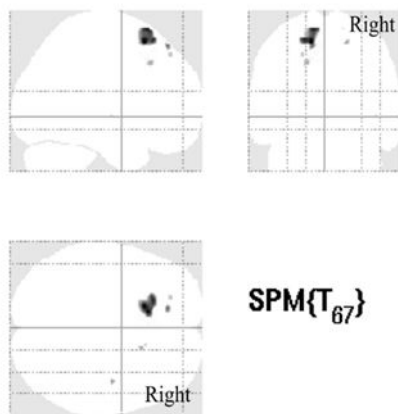
## (2) NET 遺伝子多型

同様に、初回発症かつ未治療のうつ病患者 30 例と性別・年齢をマッチさせた正常対照 48 例のデータを統計画像処理した。その結果、T-182C、G1287A とともに遺伝子多型の診断への有意な影響は見られなかったが(表) G1287A 遺伝子多型では左背外側前頭前皮質 (PFC: prefrontal cortex) において有意な影響が見られた(図)。一方 T-182C では脳のどの領域においても同様の影響は見られなかった。

Table

NET T-182C polymorphism				
	HS (n = 48)		MDD (n = 30)	
	T/T (n = 27)	either C (n = 21) [T/C = 17, C/C = 4]	T/T (n = 11)	either C (n = 19) [T/C = 10, C/C = 9]
Age, mean (SD)	43.6 (13.1)	43.8 (12.7)	46.3 (13.9)	44.2 (12.7)
Female, numbers	4	9	5	8
Total GM volume, mean (SD) (ml)	692.6 (40.7)	676.8 (66.9)	661.1 (73.1)	673.8 (61.2)
NET G1287A polymorphism				
	HS (n = 48)		MDD (n = 30)	
	G/G (n = 27)	either A (n = 21) [G/A = 17, A/A = 4]	G/G (n = 12)	either A (n = 18) [G/A = 13, A/A = 5]
Age, mean (SD)	40.3 (9.1)	42.2 (14.0)	41.0 (11.7)	47.6 (13.4)
Female, numbers	6	7	4	9
Total GM volume, mean (SD) (ml)	711.6 (66.3)	682.5 (51.5)	644.4 (41.8)	656.6 (72.8)

G = Guanine; A = Adenine; T = Thymine; C = Cytosine; SD = standard deviation; MDD = major depression disorders; HS = healthy subjects



うつ病患者における VBM 研究では、記憶や認知機能に関連する前頭前皮質 PFC、前帯状皮質、海馬の体積減少が報告されている。うつ病患者における MRS 研究では、BDNF 遺伝子多型と関連して前頭前野でクレアチンの減少が見られる。本研究の結果は、うつ病の遺伝子多型と前頭前皮質 PFC の灰白質体積減少に関連があることを示す。前頭前皮質 PFC はワーキングメモリに関連しており、うつ病のワーキングメモリの障害に遺伝子多型が関与しているかもしれないと推測される。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計3件)(すべて査読あり)

論文表題 Relationship between G1287A of the NET Gene Polymorphisms and Brain Volume in Major Depressive Disorder: A Voxel-Based MRI Study. 著者名 Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Kishi T, Abe O, Ide S, Moriya J, Katsuki A, Hori H, Iwata N, Nakamura J, Korogi Y. 雑誌名 PLoS One. 2016 Mar 9;11(3):e0150712. 掲載論文の doi: 10.1371/journal.pone.0150712. eCollection 2016. PMID: 26960194

論文表題 Relationship between the catechol-O-methyl transferase Val108/158Met genotype and brain volume in treatment-naive major depressive disorder: Voxel-based morphometry analysis. 著者名 Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umene-Nakano W, Watanabe R, Nakamura J, Korogi Y. 雑誌名 Psychiatry Res. 2015 Sep 30;233(3):481-7. 掲載論文の doi: 0.1016/j.psychresns.2015.07.024. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26253436

論文表題 Relationship between a BDNF gene polymorphism and the brain volume in treatment-naive patients with major depressive disorder: A VBM analysis of brain MRI. 著者名 Ide S, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Abe O, Hayashi K, Ueda I, Kishi T, Katsuki A, Umene-Nakano W, Iwata N, Nakamura J, Korogi Y. 雑誌名 Psychiatry Res. 2015 Aug 30;233(2):120-4. 掲載論文の doi: 10.1016/j.psychresns.2015.05.016. Epub 2015 May 30. PMID: 26078197

(学会発表)(計2件)

発表者名

Yukunori Korogi

発表演題

Relationship between gene polymorphism, neurotransmitter, and brain MR imaging in major depressive disorder.

学会

American Society of Neuroradiology 2015

発表: H27年4月29日

会場: 米国シカゴ市 Sheraton Chicago Hotel & Towers

発表者名

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Rieko Watanabe, Xiaodan Liu, Kenji Hayashi, Asuka Katsuki, Osamu Abe, Reiji Yoshimura, Yukunori Korogi

## 発表演題

Relationship between the hippocampal shape abnormality and serum cortisol levels in first-episode and drug naïve major depressive disorder

学会

日本磁気共鳴医学会

発表：H27年9月11日

会場：東京都文京区 東京ドームホテル

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

興梠 征典 (KOROGI, Yukunori)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：60195691

### (2) 研究分担者

掛田 伸吾 (KAKEDA, Shingo)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：30352313

中村 純 (NAKAMURA, Jun)

産業医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：40148804

森谷 淳二 (MORIYA, Junji)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：50412656

香月 あすか (KATSUKI, Asuka)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：60566488

吉村 玲児 (YOSHIMURA, Reiji)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：90248568

### (3) 研究協力者

小笠原 篤 (OGASAWARA, Atsushi)

村上 優 (MURAKAMI, Yu)

宮田 真里 (MIYATA, Mari)

阿部 修 (ABE, Osamu)

渡邊 啓太 (WATANABE, Keita)

上田 一生 (UEDA, Issei)

井形 亮平 (IGATA, Ryohei)

杉本 康一郎 (SUGIMOTO, Koichiro)