

令和元年8月29日現在

機関番号：32511

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10193

研究課題名(和文) 産業および一般集団を対象としたうつ状態の遺伝的予測因子の探索

研究課題名(英文) Genetic prediction of depression in the employees or in the general population

研究代表者

音羽 健司 (OTOWA, Takeshi)

帝京平成大学・臨床心理学研究科・教授

研究者番号：70456119

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、産業および一般集団サンプルを対象に、1)多数の遺伝子座位を組み合わせた遺伝リスクスコアによるうつ状態の予測因子の探索、2)職場環境ストレスによる遺伝子とうつ状態の関連を調べることである。

九州地区の企業に勤務する従業員約400名と北陸地区の企業より約300名の総計約700名のサンプルを対象に、Illumina 300Kチップを用いて、全ゲノム関連解析を実施した。2つの集団間での遺伝リスクスコアは有意な結果が得られなかったが、職場環境ストレスと遺伝子の相互作用を全ゲノムにわたって解析した結果、うつ病の予測因子となりうる候補遺伝子が見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

職場では2015年12月から義務化されたストレスチェック制度導入や、今後は働き方改革などの制度によって長時間残業などの職場ストレスの低減が図られようとしている。本研究では、職場関連ストレスによってうつ状態につながる個人差の背景には遺伝的要因による可能性があることを示唆し、候補となりうる遺伝的座位を示した。こうした研究によってハイリスクの個人については早めの疾病教育や産業保健スタッフによるフォローを行うなどの対策が取りやすくなると考えられる。本研究は以上の点から今後のうつ病の予防や介入に意義があるものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aims of the present study are 1) to predict depression using combination of risk genes and 2) to identify candidate genes that influence the association of work stress with depression. Therefore, we performed a genome-wide gene by environment (G × E) interaction analysis in Japanese employees living in Kyushu (n=400) and Hokuriku (n=300) regions. The genetic predictions of depression using two independent samples were non-significant. However, we found several candidate genes of depression analyzing gene by environment (G × E) interaction.

研究分野：精神科遺伝研究

キーワード：遺伝子 うつ状態 ストレス 環境 産業 予測因子

A7D7 * *7 A77 88
 >26b0
 : %b4G0I #0I gb67% %b%
 4G0I b64 Z %b4G# 30-40#I Z
 8& Sullivan et al., 2000>L %64GK0KZ4G
 242& genome-wide association study: GWAS#ZAS
 74G2# 200 %b4G\ %b64#2# /SH -Le#H
 al., 2008; Bosker et al., 2011#K7648M4)c7# GWAS [
 c#U 1 Sb: %P1KSt6vbb#
)c0bl 8& Psychiatric GWAS Consortium, 2018bG#E8#
 b4G#%#K#%#
 rS GWAS b) %S %4G U7 %s 0 %H 9M
 polygenic risk score analysis bm2#AS& International Schizophrenia
 Consortium, Nature 2009> GWAS b#W#S#%#T#6#8#
 QGGrIS: %b(4G2#6P#4#4G#
 74G# prioritization& Kao et al., 2010>KS74GE
)s 0# Genetic Risk Score: GRS> %EM 2v il B
 & Pearson-Fuhrhop et al., 2011#7#4bN4G#
 #21_ DNA b#
 0I Wzb#G#0I bA8: %E50#
 zmW#%#& Numata et al., 2015#P
 %\ %b64v#i #& Strawbridge et al., 2015>
 %b| : % : %G#0I b(0#S
 ubm2#s1 A#7u#E: KSm28#)+
 #0#bD2#%#C#%#Zu#
 0>2#%#
 2#%#M#K#%1# %4G#)s
 OS4G#%#E#I#bH (0: G#%#
 #G\ %b64 0#MG#
 1>2#2
 %> #7 M5b #H
 (440 # / %#_#& Job Content Questionnaire: JCQ;
 Effort/Reward Imbalance Model: ERI# JCQ c#0# -/5#Z
 #Mvb# Karasek et al., 1998)QbbM4cB 27 " 12 v#
 #B#I #Q#%#I #& (ç M5# %cb#U 300
 #b# / # #fjvE
 0> # # # #L#bE
 : %b74GKZGr#bWS64#46P#4G# @ i l # & Kao et al. Plos One, 2011> %
 2 P : %b74G# 2 #GKS#40# GWAS> /:
 2# %> # 2 #GKS#40# QG#4G#
 4G0 # Illumi na #Ob 300K # 6SWZ #
 \ %b64#0# 4G# #
 40# GWAS>. #B#K2 #
 #Mb#K#4G#%# #
 NI: %bE#%#K#%#
 %> : %4G#%#%40# JCO ERI> %G\ b#%#E #M#M
 # # Gb#6SWZ#40# GWAS> b#%#Z
 4G#%#6#%#C#%#0#PI
 KZ PLINK #
 2>2#Y
 2016 2017 #M#%#((U 400 #cb#
 (U 300 #)r#U 700 #fjvE#%#1#
 Illumi na 300K #40#
 rN4G# EKZ# n=372#c# n=308>
 b 2 #6#%#%#%# P " 0.01 0.05 0.1 0.2 0.3
 0.4 0.5 #b SNPs #QRbE#%#I#K#%#%#%#

AP, Han J, Abnet CC, Freedman ND, Taylor PR, Maris JM, Aben KK, Kiemeny LA, Vermeulen SH, Wiencke JK, Walsh KM, Wrensch M, Rice T, Turnbull C, Litchfield K, Paternoster L, Standl M, Abecasis GR, SanGiovanni JP, Li Y, Mijatovic V, Sapkota Y, Low SK, Zondervan KT, Montgomery GW, Nyholt DR, van Heel DA, Hunt K, Arking DE, Ashar FN, Sotoodehnia N, Woo D, Rosand J, Comeau ME, Brown WM, Silverman EK, Hokanson JE, Cho MH, Hui J, Ferreira MA, Thompson PJ, Morrison AC, Felix JF, Smith NL, Christiano AM, Petukhova L, Betz RC, Fan X, Zhang X, Zhu C, Langefeld CD, Thompson SD, Wang F, Lin X, Schwartz DA, Fingerlin T, Rotter JI, Cotch MF, Jensen RA, Munz M, Dommisch H, Schaefer AS, Han F, Ollila HM, Hillary RP, Albagha O, Ralston SH, Zeng C, Zheng W, Shu XO, Reis A, Uebe S, Hüffmeier U, Kawamura Y, **Otowa T**, Sasaki T, Hibberd ML, Davila S, Xie G, Siminovitch K, Bei JX, Zeng YX, Försti A, Chen B, Landi S, Franke A, Fischer A, Ellinghaus D, Flores C, Noth I, Ma SF, Foo JN, Liu J, Kim JW, Cox DG, Delattre O, Mirabeau O, Skibola CF, Tang CS, Garcia-Barcelo M, Chang KP, Su WH, Chang YS, Martin NG, Gordon S, Wade TD, Lee C, Kubo M, Cha PC, Nakamura Y, Levy D, Kimura M, Hwang SJ, Hunt S, Spector T, Soranzo N, Manichaikul AW, Barr RG, Kahali B, Speliotes E, Yerges-Armstrong LM, Cheng CY, Jonas JB, Wong TY, Fogh I, Lin K, Powell JF, Rice K, Relton CL, Martin RM, Davey Smith G. Association Between Telomere Length and Risk of Cancer and Non-Neoplastic Diseases. A Mendelian Randomization Study. *JAMA Oncol.* 2017; 3(5): 636-651. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5945

v Shimada-Sugimoto M, **Otowa T**, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tani H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T. Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. *Clin Epigenetics.* 2017;9:6. doi: 10.1186/s13148-016-0307-1.

w **Otowa T**, Kawamura Y, Tsutsumi A, Kawakami N, Kan C, Shimada T, Umekage T, Kasai K, Tokunaga K, Sasaki T. The first pilot genome-wide gene–environment study of depression in the Japanese population. *Plos One* 11(8):e0160823, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0160823.

x Lee M, Aggen SH, **Otowa T**, Castelao E, Preisig M, Grabe HJ, Hartman CA, Oldehinkel AJ, Middeldorp CM, Tiemeier H, Hettema JM. Assessment and characterization of phenotypic heterogeneity of anxiety disorders across five large cohorts. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2016 Dec;25(4):255-266. doi: 10.1002/mpr.1519.

y **8bZ ce** > DSM 4D 30(4): 358-365, 2019.

z **8bZ ce** > AGO 33(5): 425-430, 2018.

{ **8bZ ce** i , 2 v 13. MOOK 9É 4) > 187-191. 2017.

| **8bZ ce** . 4G° 4GÉ 66- 66- (4G° Vol 17 No. 2 pp 60-63, 2017.

} **8bZ ce** > # 3b Monthly Book Medical Rehabilitation No. 208: 1-6, 2017.

- **Otowa T**, Shimada M, Kawakami N, Tsutsumi A. Genome-wide gene-environment study of depression in Japanese employees. World Congress of Psychiatric Genetics. Oct 11-15, Glasgow, Scotland (Poster Presentation Oct 13), 2018.
- r **Otowa T**, Shimada M, Kawakami N, Tsutsumi A. Genome-wide gene-environment study of depression in Japanese employees. Joint International Society for Clinical Biostatistics and Australian Statistical Conference. Aug 26-30, Melbourne, Australia (Poster Presentation Aug 30), 2018.
- s **Otowa T**, Shimada M, Kawakami N, Tsutsumi A. GWAS for depression. *PLoS ONE* 2018; 13(10): e0200000. doi:10.1371/journal.pone.0200000
- t M Yamasaki, T Miyagawa, H Toyoda, SS Khor, X Liu, H Kuwabara, Y Kano, T Shimada, T Sugiyama, H Nishida, N Sugaya, M Tochigi, **T Otowa**, Y Okazaki, H Kaiya, Y Kawamura, A Miyashita, R Kuwano, K Kasai, H Tanii, T Sasaki, Y Honda, M Honda, K Tokunaga. Evaluating polygenic risk for narcolepsy and essential hypersomnia, including SNP and CNV. The 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Oct 18-22, Vancouver, Canada (Poster presentation Oct 21), 2016.
- u Shimada-Sugimoto M, **Otowa T**, Miyagawa T, Sugaya N, Kawamura Y, Umekage T, Kaiya H, Kasai K, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T. Epigenome-wide association analysis of DNA methylation in panic disorder. The 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Oct 18-22, Vancouver, Canada (Poster presentation Oct 21), 2016.

- q Neigh G, Roberson-Nay R, **Otowa T**, Hettema JM. Genetics of anxiety disorders. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 10th Ed. (By Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock and Pedro Ruiz) Wolters Kluwer, 2017.