

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007 - 2008

課題番号：19591369

研究課題名（和文）

大うつ病性障害の治療効果に関わるアポトーシス関連遺伝子発現についての解析

研究課題名（英文）

The analysis for the expression of apoptosis-related genes involved in the therapy for major depression

研究代表者

藤巻 康一郎 (FUJIMAKI KOICHIRO)

県立広島大学・保健福祉学部・准教授

研究者番号：50324570

研究成果の概要：

大うつ病性障害発症関連遺伝子の同定を行うため、大うつ病性障害患者と健康対照者での末梢白血球由来の遺伝子発現の比較を行った。精神疾患の診断・統計マニュアル第4版、本文改訂版(DSM-TR)により診断した大うつ病性障害において、ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)を行い、17項目の合計点が20以上の症例のうち、研究協力の同意を得られた8名から採血を行った。採血からの末梢白血球からtotal RNAを抽出し、その抽出されたtotal RNAから遺伝子発現の定量解析を行った。アポトーシス関連タンパク(Bax, Bcl-2, Bcl-xL)の遺伝子のspecific primer も用いて、real time RT-PCRを行い、遺伝子発現の定量解析を行ったが、Bcl-2, Bcl-xLについてはコントロール群との比較で殆ど差はみられず、Baxに関しては減少傾向がみられたが、有意な差とはならなかった。以上より、今回の研究では、病状形成に密接に関与している遺伝子の同定には至らなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	300,000	90,000	390,000
20年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
年度			
総計	600,000	180,000	780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：大うつ病性障害，アポトーシス関連遺伝子

1. 研究開始当初の背景

大うつ病性障害における抗うつ薬や気分安定薬による治療メカニズムに関して、昨今、その作用は神経保護と関連し、その神経保護作用にBrain derived neurotrophic

factor (BDNF)/ receptor tyrosine kinase B (TrkB)シグナルカスケードが密接に関連していることが明らかとされている。具体的には、以下のような基礎的・臨床的研究成果が報告されている。1) 大うつ病性障害

の治療に最も使われる選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)はTrkB受容体を活性化させる (Saarelainen et al., J Neurosci, 23: 349-57, 2003)、2) 異なったタイプの抗うつ薬慢性投与がラット海馬でのBDNF mRNA発現を有意に増加させる (Nibuya et al., J. Neurosci, 15:7539-47, 1995) 3) 抗うつ薬の治療効果を高める気分安定薬リチウム (Bauer and Dopfmer, J Clin Psychopharmacol, 19: 427-34, 1999) の慢性投与が、BDNF発現を増加させ(Fukumoto et al., Psychopharmacology, 158(1):100-6, 2001) TrkB の活性化を引き起こす (Hashimoto et al., Neuropharmacology 43: 1173-9, 2002)、4) 大うつ病性障害患者の血清及び血漿中のBDNFレベルが有意に低下している (Karege et al., Biol Psychiatry, 57(9): 1068-72, 2005)。

以上から、抗うつ薬の投与におけるBDNF/TrkB シグナルカスケード活性化やBDNF/TrkB が活性化する細胞内主要経路 (phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase)/Akt 経路 および mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路) 及びその下流のアポトーシス関連蛋白の発現動態が大うつ病性障害での症状変動に関係していることが予想される。そのため、アポトーシス関連蛋白の発現動態と大うつ病性障害での症状変動の関連性を中心に、症状評価に遺伝子発現を連結させ、生物学的治療効果判定指標を作成しようとすることを研究の全体構想として位置づけている。

2 . 研究の目的

本研究では、大うつ病性障害の発症や薬物治療メカニズムを遺伝子発現変動の視点から明らかとすることを目的とする。本研究の全体構想は、気分障害の発症・治療に關与す

る遺伝子発現の変動を解析して、遺伝子発現プロフィールからみた大うつ病性障害の治療評価に適する生物学的指標を明らかにすることである。従って未治療大うつ病性障害患者を対象に、健康対照群との比較や各種抗うつ薬による治療を行い、治療前後での遺伝子発現の比較を行う。その結果、各病態の発症に關与する遺伝子発現障害や薬物の有効性を示唆する遺伝子発現の変化を検索する。

3 . 研究の方法

(1) 大うつ病性障害発症関連遺伝子の同定：未治療大うつ病性障害患者と健康対照者での末梢血白血球由来のアポトーシス関連タンパク (Bax, Bcl-2, Bcl-xL) 遺伝子の発現比較を行い、病状形成に密接に關与している遺伝子を同定する。

(2) 抗うつ作用に關与する遺伝子の検索：(1)で同定された遺伝子を主に、抗うつ薬治療前・治療後 (寛解状態) での遺伝子の発現を比較し、抗うつ効果の発現に關与している遺伝子を検索する。

4 . 研究成果

大うつ病性障害発症関連遺伝子の同定を行うため、大うつ病性障害患者と健康対照者での末梢血白血球由来の遺伝子発現の比較を行った。DSM- -TR により診断した大うつ病性障害において、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) を行い、17 項目の合計点が 20 以上の症例のうち、研究協力の同意を得られた 8 名から採血を行った。採血からの末梢血白血球から total RNA を抽出し、その抽出された total RNA から遺伝子発現の定量解析を行った。アポトーシス関連タンパク (Bax, Bcl-2, Bcl-xL) の遺伝子の specific primer も用いて、real time RT-PCR を行い、遺伝子発現の定量解析を行い、その結果を下記の図 1、図

2、図3に示す。

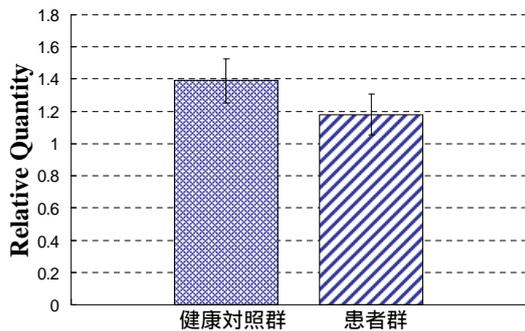


図1 目的遺伝子 (Bax) の相対定量値
標準遺伝子 : GAPDH

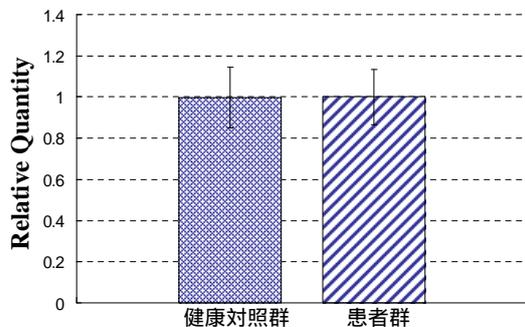


図2 目的遺伝子 (Bcl-2) の相対定量値
標準遺伝子 : GAPDH

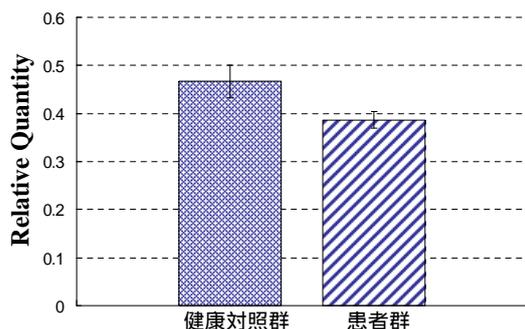


図3 目的遺伝子 (Bcl-xL) の相対定量値
標準遺伝子 : GAPDH

以上から、Bcl-2、Bcl-xL については健康対照群との比較で殆ど差はみられず、Bax に関しては減少傾向がみられたが、有意な差と

はならなかった。

また、研究方法 2) に関しては、以上の研究方法 1) での結果において、有意な差として発現変化のある遺伝子を検出できなかったため、研究方法 2) に進むことはできなかった。

以上の結果から、未治療大うつ病性障害患者と健康対照者での末梢血白血球由来のアポトーシス関連タンパク (Bax, Bcl-2, Bcl-xL) 遺伝子の発現比較において、有意な差として検出できたものはなく、今回の研究では、病状形成に密接に関与している遺伝子の同定には至らなかった。

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 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤巻 康一郎 (FUJIMAKI KOICHIRO)
県立広島大学・保健福祉学部・准教授
研究者番号: 50324570

(2)研究分担者

(3)連携研究者