

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18716

研究課題名（和文）産褥期貧血が産後うつマーカー遺伝子に与えるエピジェネティックな変化の検討

研究課題名（英文）Epigenetic changes by postpartum anemia on postpartum depression marker genes.

研究代表者

前田 裕斗（Maeda, Yuto）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター・フェロー

研究者番号：90835464

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：産後うつがどのような人が発症しやすいのかは未だ完全にわかっていませんが、後天的に起こる遺伝子変化を見ることで産後うつ発症のリスクが推定できる可能性が考えられています。本研究では、産後うつと、そうでない方それぞれ4人の遺伝子解析を行うことで、産後うつ、もしくは妊産婦に関係ないうつ病との関連が示唆されるマーカー遺伝子の後天的な変化に差があるかどうか検討しました。結果、これまで産後うつと関連するとされてきたオキシトシン受容体遺伝子(OXTR)、エストロゲン感受性遺伝子(TTC9B)などの遺伝子に加え、新たに脳神経成長由来因子(BDNF)という遺伝子に違いがあるかもしれないとわかりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産後うつは妊産婦死亡最大の原因である自殺の大きなリスクであり、産後うつ発症予測は母子を守る上で重要な社会的課題です。今回の研究では、産後うつと関連すると報告されている遺伝子の中でもOXTR、TTC9Bと産後うつとの関連が確かめられました。そしてこれまで妊娠と関係ないうつ病との関連のみが示唆されていたBDNF遺伝子と産後うつとの関連が示唆されました。これらの結果から産後うつとの予測に関する研究の発展に寄与したことに本研究の意義があります。

研究成果の概要（英文）：Although it has still been difficult for completely detecting the high-risk group to develop postpartum depression, some previous studies reported that epigenetics, acquired changes in marker genes, was one of the predictive factors for developing postpartum depression. In this study, we compared methylation of the marker genes of postpartum depression and unipolar depression among four people each with and without postpartum depression. As a result, we found that in addition to oxytocin receptor gene (OXTR), estrogen sensitivity gene (TTC9B), which have been reported to be associated with postpartum depression, brain nerve growth-derived factor (BDNF), which was reported as a marker gene of unipolar depression, was one of the candidates for predicting postpartum depression.

研究分野：周産期医学

キーワード：産後うつ エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

(1)産後うつは妊産婦死亡の最大の原因である自殺の大きなリスクである。そのため、産後うつに関するリスク因子の究明は重要な課題であるが、これまで産後うつの生理学的リスク(内分泌・代謝異常や栄養不足など)はほとんど同定されていない。申請者らは自施設のコホートを解析し、産褥期の貧血が産後うつと有意に相関することを明らかにした。しかし貧血が本当に産後うつの素因となるのか、またその機序はわかっていない。

そこで本研究では当初、近年産後うつの機序として有力視されるエピジェネティックな変化について産褥期の貧血による影響を調べることを目的とした。

(2)当初の研究計画では産後うつ患者と正常産褥婦、貧血の有無で4群に分け、それぞれの群で産後うつに関連すると報告されているマーカー遺伝子におけるプロモーター領域のメチル化を比較することで貧血がメチル化に与える影響について検討する予定であった。

しかしながら新型コロナウイルス感染症流行に伴い、患者からの資料提供が困難となった。

十分な資料提供が得られないことから、本研究では貧血のメチル化に与える影響をみるのではなく、既存の資料を解析することで産後うつと相関する可能性のある遺伝子のメチル化について、産後うつ患者と正常産褥婦の2群で比較することとした。

2. 研究の目的

プロモーター領域のメチル化が産後うつの発症と関連していると報告されている遺伝子(5HTT(セロトニントランスポーター)、OXTR(オキシトシン受容体)、HP1BP3、TTC9b(エストロゲン感受性遺伝子))および産後うつとの関連は示されていないが、非妊娠時の大うつ病との関連が報告されている遺伝子(脳神経由来成長因子(BDNF))、合計5つの遺伝子についてそのプロモーター領域におけるメチル化の程度を産後うつ患者と正常産褥婦の2群で比較することを目的とした。

3. 研究の方法

国立成育医療研究センターバイオバンクに登録されている血液検体から産後うつ患者4人、非産後うつ患者4人のものを抽出し、候補となるマーカー遺伝子のプロモーター領域のメチル化の程度について比較検討した。

産後うつの定義は、産後3日目のエジンバラ産後うつ評価尺度の点数が9点以上の場合とした。メチル化についてはIllumina社のInfinium Methylation EPIC kitを用い、各遺伝子のメチル化部位を網羅的に抽出、各部位についてのメチル化の程度を評価した。メチル化の程度は0~1までの値で表され、メチル化の割合が多いほど1に近い値となる。

対象となる遺伝子は産後うつとの関連が先行研究から示唆されている5HTT、OXTR、HP1BP3、TTC9B及び非妊娠時の大うつ病との関連が示唆されているBDNFの5つとした。

両群の比較においてはウィルコクソンの順位和検定を用い、有意水準を0.05として解析した。バイオバンクへの資料提供および研究への使用についての患者同意は、バイオバンクへの資料提供時に行われた。

4. 研究成果

(1) 対象の背景

産後うつ群(n=4)のEPDS点数は 11.3 ± 3.9 (平均 \pm SD)、非産後うつ群(n=4)のEPDS点数は 0.75 ± 0.5 であった。

(2) 各遺伝子におけるメチル化の解析結果

5HTT: 5' UTR(非翻訳領域)の一部に、非産後うつ患者と比較して産後うつ患者で有意なメチル化の低下を認めた($z=2.02$, $p=0.04$)。

OXTR: 転写開始部位(Transcription start site: TSS)から上流200~1500bpの部位(TSS1500)の一部に、非産後うつ患者と比較して産後うつ患者で有意なメチル化の増加を認めた($z=-2.31$, $p=0.02$)。

HP1BP3: プロモーター内のいずれの領域においてもメチル化について有意差を認めなかった。

TTC9B: TSSから上流200塩基までの部位(TSS200)の一部及びTSS1500の一部に、非産後うつ患者と比較して産後うつ患者で有意なメチル化の増加を認めた(TSS200: $z=-2.31$, $p=0.02$ 、TSS1500: $z=-2.02$, $p=0.04$)。

BDNF: TSS200の一部、TSS1500の3カ所、UTRの7カ所に非産後うつ患者と比較して産後うつ患者で有意なメチル化の増加を認めた(TSS200: $z=-2.31$, $p=0.02$, TSS1500: $z=-2.02$, $p=0.04$, $z=-2.02$, $p=0.04$, $z=-2.31$, $p=0.02$)。UTRの1カ所で非産後うつ患者と比較して産後うつ患者で有意

なメチル化の低下を認めた ($z=2.02$, $p=0.04$)。

(3) 各遺伝子のメチル化と産後うつとの関係

本研究では、5HTT, OXTR, TTC9B, BDNF のプロモーター領域について、産後うつ・非産後うつ産褥婦の間で有意なメチル化の違いを認めた。

今回の研究では 5HTT 遺伝子では非産後うつ産褥婦で強いメチル化を示した。5HTT のメチル化と産後うつとの関係については様々な報告が存在する。100 人の女性を対象とし、ストレスに対する反応性について遺伝子型とメチル化の相互作用を検討した論文では、高いメチル化が遺伝子型特異的なストレス反応を防いでいたと報告された。5HTT 遺伝子のアレルには S 型と L 型があり、S 型のアレルを 2 つ持つ人は過剰なストレス反応を示すと報告されている。¹つまり、高いメチル化は S 型のアレルを 2 つ持つ人ではストレスへの反応に対して保護的に働いている可能性が示唆される。一方でプロモーター領域の高いメチル化が産後うつと有意な相関を示したという報告²もあり、今後さらなる研究が待たれる。

OXTR についてはプロモーター領域のメチル化と産後うつとの相関を報告した文献が多い。240 人の精神疾患既往のない女性を対象とした研究は OXTR のメチル化と産後うつ病のスコアが相関したと報告している。³本研究の結果はこれらの結果と一貫している。

産後うつとエピジェネティクスを結びつける機序の一つとしてエストロゲンを介した変化が提唱されており、そのマーカー遺伝子として報告されている遺伝子が HP1BP3、TTC9B である。93 人の女性を対象とした研究では、これら 2 つの遺伝子のメチル化と産後うつとの相関が報告されており⁴、本研究の結果もこれに一致していた。

BDNF のメチル化と産後うつとの関連を示した文献は今までになく、本研究が産後うつと関連している可能性を示した初の報告となる。BDNF は 43 人の高齢女性を対象とした研究で、不安・うつ病を合併した女性ではプロモーター領域のメチル化の程度がより高かったと報告されている。⁵この違いは遺伝子多型の一つである CT 遺伝子型もしくは CC 遺伝子型で有意に認められ、TT 遺伝子型を持つ女性では観察されなかった。本研究では遺伝子多型の検討はできておらず、今後遺伝子多型も考慮したさらなる研究が必要である。

本研究の問題点として、症例数が少ないこと、また複数の遺伝子を網羅的に解析していることから偶然に統計的有意差を見出している可能性が挙げられる。

結論として、本研究では 5HTT, OXTR, TTC9B, BDNF のプロモーター領域について、産後うつ・非産後うつ産褥婦の間で有意なメチル化の違いを認めた。今後日本人におけるエピジェネティクスと産後うつとの関連については症例数や候補となるマーカー遺伝子を増やしたさらなる研究が求められる。

<参考文献>

1. Alexander N, Wankerl M, Hennig J, Miller R, Zänkert S, Steudte-Schmiedgen S, Stalder T, Kirschbaum C. DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity. *Transl Psychiatry*. 2014 Sep 16;4(9):e443.
2. Iurescia S, Seripa D, Rinaldi M. Looking Beyond the 5-HTTLPR Polymorphism: Genetic and Epigenetic Layers of Regulation Affecting the Serotonin Transporter Gene Expression. *Mol Neurobiol*. 2017 Dec;54(10):8386-8403.
3. Kimmel M, Clive M, Gispén F, Guintivano J, Brown T, Cox O, Beckmann MW, Kornhuber J, Fasching PA, Osborne LM, Binder E, Payne JL, Kaminsky Z. Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jul;69:150-60.
4. Guintivano J, Arad M, Gould TD, Payne JL, Kaminsky ZA. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol Psychiatry*. 2014 May;19(5):560-7.
5. Chagnon YC, Potvin O, Hudon C, Prévaille M. DNA methylation and single nucleotide variants in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) genes are associated with anxiety/depression in older women. *Front Genet*. 2015 Jun 30;6:230.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

今後研究内容を論文化予定である。

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------