

厚生科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

DNA チップを用いたうつ病の診断と病態解析

平成15年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 大森 哲郎

平成16(2004)年 4月

## 目次

### I 総括研究報告

DNA チップを用いたうつ病の診断と病態解析

大森哲郎 ----- 1

### II 分担研究報告

DNA チップを用いた気分障害の診断と病態解析

原田誠一 ----- 8

(資料) 倫理審査申請書類及び審査結果通知書

III 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 23

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告書

DNA チップを用いたうつ病の診断と病態解析

主任研究者 大森哲郎 徳島大学大学院ヘルスハイオサイエンス研究部教授

#### 要旨

うつ病は、心身に著しい苦悩をもたらす、社会生活に甚大な支障をきたすばかりか、しばしば自殺企図に結びつく。生涯罹患率が10%にも上るこの疾患の的確な診断と適切な治療体制の確立は、国民生活の向上に必須であり、社会全体の急務である。主任研究者らは、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモンとそれらの受容体や情報伝達分子に加え、ストレスタンパク質などのストレス反応と関連する遺伝子の mRNA の発現量を一括解析する DNA チップを開発した。これを用いた研究から学位審査などのストレスに曝されると、共通の遺伝子発現が増減し、翌日には回復することが判明している。本研究はこの DNA チップをつ病の診断と病態解析に応用するものである。分子生物学的な先端技術に応用した先駆的な研究でありながら、患者負担は最少 2.5ml の通常採血のみであることから臨床応用が容易である。DNA チップという新たな方法論を導入して、うつ病の早期診断、治療評価および病態研究に画期的な進歩をもたらすものである。

#### 分担研究者

原田誠一 国立精神・神経センター武蔵病院 外来部長

#### A 研究目的

うつ病は、心身に著しい苦悩をもたらす、社会生活に甚大な支障をきたすばかりか、しばしば自殺企図に結びつく。年間3万人以上にものぼる自殺者の多くがうつ病に罹患していたと推定される。また、怠学、失職、引きこもりなどの社会的問題やアルコール関連障害などの医学的問題にも深く関連している。生涯罹患率が10%にも上るこの疾患の的確な診断と適切な治療体制の確立は、国民生活の向上に必須であり、社会全体の急務である。

病態の評価、早期診断、及び治療評価に応用できる簡便かつ客観的な指標の確立の意義は絶大であり、その必要性は高い。

我々のグループは、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などと関連する遺伝子1500種の mRNA の発現量を、白血球を試料として一括解析する DNA チップを開発した。学位審査発表などの心理的ストレスにさらされると、特定の遺伝子発現が増減し、翌日には回復することを見出し、ストレスに鋭敏に反応する側定系

となることを確認している。本研究の目的は、このDNAチップを用いて白血球中のmRNA発現量を解析し、うつ病の診断と病態解析へ応用することである。

## B 研究方法

徳島大学精神科神経科を受診した未治療のうつ病患者のうち、本診断法開発のための研究に参加することについて文書により説明し同意を得たものを対象とした。診断は、ICD-10(International Classification of Diseases 10th edition)の中等症または重症うつ病エピソードに合致するものとし、精神病症状をとともなう重症うつ病エピソードおよび双極性障害うつ病エピソードは今回の解析対象からは除外した。また重篤な身体合併症を有するものや身体疾患治療薬を服用しているものは除外した。採血は、午前10時から午後1時までの間に医師または看護師が、安静下に肘静脈より行った。うつ病の重症度はハミルトン評価尺度で評価した。外来診察終了後に血液5mlを採取した。キアゲン社製mRNA抽出用試験管を用いてmRNAを抽出した。抽出したmRNAの増幅と蛍光ラベルを行い、DNAチップを用いて神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などに関連する1500種類の遺伝子のmRNAの発現量を解析し、クラスター解析を行った。血液からのmRNAの抽出は徳島大学医学部ストレス制御医学分野(六反一仁教授)で行い、DNA

チップの解析は、日立ライフサイエンスセンターに委託して行っている。測定のCV値は20%以下であり、信頼性と再現性は良好である。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子多型解析ではなく、すべての人に発現している mRNA の発現量を測定するものであり、いわゆる遺伝子解析研究ではない。しかし、倫理面への配慮は十分に行い、連結可能匿名化を行ってプライハシーを保護する。対応票は、研究代表者(大森哲郎)が厳重に保管し、解析を行う日立ライフサイエンスセンターには番号のみを通知する。希望者のみを対象とし、本研究の目的、方法、危険性、得られる分析結果、及びその情報の管理について説明し、書面で合意を取得する。尚、研究計画は徳島大学病院倫理委員会の承認を平成13年に受けている。

また共同研究施設の国立精神・神経センターの倫理委員会へも倫理審査を求め、平成16年2月13日付けで承認を受けている。

## C 研究結果および考察

主任研究者は、気分障害圏の患者からすでに100検体を超えるサンプルを得てチップ解析しているが、身体合併症および精神科的合併症のない当該病相未治療の単極性うつ病38例に絞ってクラスター解析を行い、以下の所見を見出した。1) うつ病未治療例において、全例にほぼ共通してmRNA発現の減少する遺伝子22種と、共通して増

加する遺伝子30種が見出された。2) 同時に、うつ病の半数では減少するが残る半数では増加する遺伝子群も56種存在するため、遺伝子発現パターンからうつ病が2群に分かれた。仮にA群とB群とした。この2群間の性別、年齢、症状、ハミルトン評価点などには差異がなく、両群を分ける臨床指標はいまのところ明らかではない。今後、臨床的な特徴を明らかにするべく経時的に観察する。3) 遺伝子変動のうち、全例に共通して見られる増減に関しては、症状改善後の変化は一定ではなかった。A群でのみ観察された変動の多くは症状改善後に特徴的な反転を示した。B群でのみ観察された変動は症状改善後の変化はいくつかのパターンに分かれた。4) これらの所見は疾患特異的であり、統合失調症では見られず、ストレス時の変化とも大きく異なるものであった。

以上の所見は、mRNAの発現パターンを指標として、うつ病を健康成人および精神科他疾患から識別できること、および治療経過にそった変化が捉えられることを意味している。またストレスの関連する精神疾患や心身症に関する症状評価に関しても予備的に調査研究を行った。

分担研究者の原田は、国立精神・神経センター武蔵病院において研究を開始した。主任研究者は、分担研究開始に先立って同センターを訪問し、研究の概要に関して分担研究者およびその研究協力者に説明し、質疑応答した。また、分担研究者は、主任研究者

の施設（徳島大学）を訪問し、研究室や研究機材を見学しながら、詳細な打ち合わせを行った。分担研究者は、国立精神・神経センターにおける倫理委員会に倫理審査を求め、その承認をえて、研究遂行を開始した。

#### D 考察

うつ病は生涯罹患率が10%前後の頻度の高い疾患であり、その頻度は現代社会の構造やストレスに押されて今後さらに増加することが予想される。この疾患は、罹患者の精神と身体に著しい苦悩をもたらし、その社会生活に甚大な支障をきたすばかりか、自殺企図に結びつくことも少なくない重大な疾患である。年間3万人以上にもものぼる自殺者の大半はうつ病に罹患していたと推定されている。また、怠学、失職、引きこもりなどの社会的問題やアルコール関連障害などの医学的問題にも深く関連している。この疾患を的確に診断し、すみやかに治療する体制を確立することは、国民生活の向上に必須であり、社会全体の急務である。

うつ病の診断は、しかし決して簡単ではない。うつ病の主症状は、抑うつ気分、意欲低下、興味と喜びの喪失、集中力と注意力の減退、自己評価と自信の低下、罪責感と無価値感、将来への悲観、自殺念慮、睡眠障害、食欲不振などである。これらの症状には特有の特徴があり、誰でもが経験する気分の落ち込みとは異なっているし、身体疾患罹患時の疲弊感に伴う精神活動

低下とも異なっている。うつ病の症状を把握するためには、詳しく病歴を聴取し、心理行動面に表れる症状がいつからどのように出現し、社会生活や家庭生活の上でどのような支障が生じているのかを聞きとり、受診時の患者の態度や会話内容などから、諸症状を確認することが主体となる。家族歴、既往歴、身体的健康状態、生育歴、生活史、性格傾向、病前社会適応状況、きっかけとなった出来事の有無、などは重要な参考事項となる。これらを的確に把握するためには、十分に熟練した精神科専門医による一時間ほどの面接が必要となる。さらに一般的身体状態および神経学的状態に大きな異常のないことを確認し、必要に応じて脳波や脳画像検査によって脳器質性疾患を除外して診断に至る。得られた所見を、世界保健機構（WHO）やアメリカ精神医学会による診断基準と照合し、診断を確定することが一般的である。

このような従来の診断方法の大きな問題点は、診断には熟練した技能を要することである。うつ病に関する十分な知識と経験が必要であることはいうまでもないが、うつ病には該当しなくともうつ状態を呈する心理的、精神科のおよび身体的状態は数多い。それらとの鑑別診断も必須となる。したがって、診断には十分な研修と積んだ精神科専門医師かあたらねばならない。しかし、生涯罹患率が10%前後というありふれた病気であるうつ病は、プライマリーケア医師を受診する

ことが多い。精神科的な診察に習熟していない一般医師にとって、客観的検査所見のないうつ病の診断は必ずしも容易ではない。また、臨床心理士などの臨床心理学の専門家や保健婦などの精神保健活動従事者にとっては、薬物療法をはじめとする身体（脳）に対する治療が必要である医学的疾患であるうつ病は、単独では診断治療することは困難である。

診断に習熟を要するのは、簡便かつ客観的な症状評価方法が存在しないことが大きな要因となっている。現在も、自己記入式の質問紙によるスクリーニング方法もあるが、あくまで主観的に記入されるため、性格要因、環境要因あるいは身体状態不良による気分の落ち込と本来のうつ病を区別することはできない。医師の用いる症状評価尺度もあり、重症度の判定にはしばしば使用されるが、これも各項目の評価には適切な問診が必要であって、診察に代わる物ではない。

客観的な指標を目指して、これまでもいくつかの検査方法が試みられている。うつ病は、脳内のモノアミン系の機能的変調があり、その変調は心身相関作用を通して、神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系に少なからぬ影響を及ぼしていることか知られている。特に、神経内分泌的な異常のひとつである軽度の副腎皮質ホルモン分泌亢進をデキサメサゾン抑制試験によつて的確に把握してうつ病の診断に応用する試みは、1980年代以降に精力的に研究されたが、試験薬服用

という煩雑さおよび感度や特異性の限界から臨床応用には至らなかった。研究段階では、その他の神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系、日内リズムや睡眠構築の異常なども報告されている。最近では、脳画像を用いた脳血流や脳内モノアミン受容体の変化なども指摘されはじめているが、いずれも感度や再現性に問題が残る。いずれに着目するにしても、限られた因子を測定する方法ではうつ病という複雑な心身疾患を評価することそのものが困難であるとも言える。また、従来の検査は、施行と評価には膨大な時間と労力が必要であり、簡便性という観点をも考慮すると、日常診療への応用はとうてい望むことが出来ないのが現状である。

本研究は、DNAチップを用いてうつ病を評価する世界で最初の試みである。これを可能とした技術的基盤は、独自に開発したプローブ配列設計ソフトウェア、半導体ナノテクノロジーを駆使したスポットティング技術、並びに解析ソフトであり、CV値20%以下の極めて信頼性の高いチップを実現している。この技術に加え、神経伝達・免疫・内分泌あるいはストレス反応と関連する1500種類の遺伝子を搭載するという独創的なアイデアによって本研究で用いるチップが実現した。

末梢血白血球中のRNA発現量をDNAチップによって一括定量することによってうつ病に特有の所見を得た本研究結果は、うつ病の診療に画期的な

向上をもたらす可能性がある。本法は、患者の特別な協力を必要とせず、通常の採血による2.5mlの血液をもとに解析可能であり、非侵襲的で簡便な日常的に行うことのできる検査法である。数多くのRNA発現量から生体機能を多面的に把握する本法は、従来の限られた因子を測定する方法に比べ、うつ病のように心と身体にまたがる複雑な心身疾患の評価方法として原理的にも適切である。

本研究の結果は、未治療うつ病患者の白血球内のmRNAが、特有の発現パターンを示すことを示している。しかも、それらの変化の一部は症状改善後には特徴的な反転パターンを示している。これらの所見は疾患特異的であり、統合失調症では見られず、ストレス時の変化とも異なる。これらの所見は、mRNAの発現パターンを指標として、うつ病を健康成人および精神科他疾患から識別できること、および治療経過にそった変化が捉えられることを意味している。

今後、現在までに変動が判明している遺伝子群を中心に、治療前後において発現量の変動する遺伝子の検索を継続する。層別解析によって発症状況、症状特性、重症度、治療反応、予後との関連を検討する。同時に、うつ病と関連の深い双極性障害と不安障害の解析を行い、疾患特異性を確認するために他の精神疾患についてもある程度の症例数を解析する。うつ病の病状の消長と治療経過に沿った縦断的な解析も行って、再発との関連や、治療

薬剤の影響を明らかにする。

これらの結果をもとに、搭載遺伝子を絞り込み、安価で簡便な実用型のDNAチップを作成する。うつ病の客観的な指標としてプライマリーケア医師が容易に使用でき、診断の確立や治療の導入にきわめて有用となる。また、職場、学校及び地域の検診時や人間ドック等で、集団の中からハイリスクグループを簡便かつ高精度に、しかも安価に選り出すことにより、うつ病の早期発見が可能となり、予防医学的見地から国民のこころの健康の向上にも大きく寄与することができる。本法の有用性はプライマリーケアと検診に限らない。精神科専門医師にとっても、うつ病発症に関わる心理社会環境因子の検索、病態の評価、診断、及び治療評価、予後判定に応用することができ、精神医学の分野でも革命的な検査技術となる。本研究の成果は、DNAチップによるうつ病の評価が可能であることを示した点で、大きな意義がある。

なお、平成15年における研究では直接踏み込むことはできなかったが、DNAチップを用いた末梢白血球をサンプルとする研究は、病態研究の糸口としても有望である。すでに、末梢血をサンプルとした研究においても、双極性障害におけるイノシトールリン酸化酵素遺伝子発現の低下や、統合失調症におけるドパミン3型受容体遺伝子発現の増加などが報告されており、末梢レベルにおいても中枢と共通する変化が存在する可能性はある。

## E 結論

神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などと関連する遺伝子1500種のmRNAを解析する革新的なDNAチップを用い、うつ病の新しい評価方法の確立を目指して研究を行った。うつ病に特異的なmRNA発現パターンを見出し、健康対照者および精神科他疾患から識別に成功している。

本研究は、DNAチップを用いてうつ病を評価する世界で最初の試みである。先端的かつ独創的なものであるか、一方で患者負担は少量通常採血のみであり、うつ病評価への臨床応用が現実的である。プライマリーケア、健康診断、精神科診療施設などの場で早期診断、病態評価および治療評価に応用可能である。うつ病の診断や治療に客観的な指標の導入を実現させることが期待され、社会的・医療行政的意義は大きい。本研究の成果は、DNAチップによるうつ病評価が可能であることを示している。

## F 健康危険情報

特になし

## G 研究発表（主任研究者分のみ）

### (1) 論文発表

1 Masahito Tomotake, Takashi Harada, Yasuhito Ishimoto, Tetsuya Tanioaka, and Tetsuro Ohmori Temperament, character and eating attitudes in Jaapanese college women



Psychological Reports  
92 1162-1168, 2003

2 Yasuhiro Kaneda, Ichiro Kawamura,  
Akira Fujii, Tetsuro Ohmori  
Repetitive behaviors in chronic  
schizophrenia using the Japanese  
version of the elgin behavior rating  
scale (JEBRS) Intern J Neuroscience  
113 879-890, 2003

3 Case of social phobia with  
obsessive compulsive symptom  
improved by paroxetine in  
combination with risperidone  
Ken Yamauchi, Koushi Ohta ,  
Takahide Taniguchi, and Tetsuro  
Ohmori General Hospital  
Psychiatry 2004 in press

(2) 学会発表

大森哲郎、斉藤俊郎，DNAチップを用  
いたうつ病の診断と病態解析 公開シ  
ンポジウム「こころを映し出すDNAチ  
ップの開発と実用化」2003 11 7 徳島

大森哲郎，ストレス精神疾患の解析  
国際シンポジウム「COE拠点形成 栄  
養科学が拓く未来」2003 11 21 東京

大森哲郎、上野修一、谷口隆英、六反  
一仁，DNAチップによるうつ病の評価  
と解析 日本精神神経学会  
2004 5 20 (予定) 札幌

H 知的所有権の出願・登録状況

1 特許取得

US Application No 10/739, 329  
Dec 19 2003

特願2004-096068 平成16年3月  
29日

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

DNA チップを用いたうつ病の診断と病態解析

分担研究者 原田誠一 国立精神・神経センター武蔵病院 外来部長

要旨

うつ病は、生涯罹患率が 10%にも上る頻度の高い精神疾患であるが、いまだに適切な診断と治療を受けるに至らない罹患者が数多く存在する。うつ病の診断を補助する生物学的指標の確立は、診断率と治療率の向上に大きく寄与する。本研究は、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモンとそれらの受容体や情報伝達分子に加え、ストレスタンパク質などのストレス反応と関連する遺伝子の mRNA の発現量を一括解析する DNA チップを用い、これをうつ病の指標として応用する新しい試みである。徳島大学における予備的な検討は、健常者や統合失調症からうつ病を識別できることを示唆している。分担研究者らは、国立精神・神経センター武蔵病院において独立したうつ病患者集団を対象に検討する。また、単極型と双極型のうつ病における所見の差異、電気痙攣療法の治療前後における変動、さらにうつ病と密接な関係を有する不安障害における発現変化に関しても研究を進め、うつ病の新たな生物学的指標を確立して、うつ病の診断と治療の向上に寄与する。

A 研究目的

うつ病は、生涯罹患率が 10%にも上る頻度の高い精神疾患であるが、いまだに適切な診断と治療を受けるに至らない罹患者が数多く存在する。うつ病の診断を補助する生物学的指標の確立は、診断率と治療率の向上に大きく寄与することが期待される。これまでも視床下部・下垂体・副腎皮質系の機能亢進に着目するデキサメザゾン抑制試験をはじめ、数多くの研究の歴史がある。しかし、これまでの研究

は、検査の感度や特異性の問題のほかに、簡便性の問題も臨床応用のためには障害となっていた。

本研究は、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモンとそれらの受容体や情報伝達分子に加え、ストレスタンパク質などのストレス反応と関連する遺伝子の mRNA の発現量を一括解析する DNA チップを用い、これをうつ病の指標に応用する新しい試みである。徳島大学における予備的な検討は、健常者や統合失調症からうつ病を識別でき

ることを示唆している。また、患者負担は少量(数 ml)通常採血のみであり、うつ病評価への臨床応用が現実的である。

分担研究者らは、国立精神・神経センター武蔵病院において独立したうつ病患者集団を対象に検討する。また、単極型と双極型のうつ病における所見の差異、電気痙攣療法の治療前後における変動、さらにうつ病と密接な関係を有する不安障害における発現変化に関しても研究を進め、うつ病の新たな生物学的指標を確立する。研究一年目は、主任研究者と連絡をとりながら、国立精神・神経センター武蔵病院における研究体制の整備を行った。また近年臨床研究に関して、社会的観点からきわめて重要になっている研究倫理への対応を行った。

## B 研究方法

### 1) 研究体制整備

分担研究者と主任研究者とは、研究施設を相互に訪問し、共同研究体制の構築に必要な情報を交換し、共同研究のための体制を準備した。分担研究者は、国立精神・神経センター武蔵病院において研究協力者を確保し、国際診断基準による診断やハミルトン評価尺度による重症度判定について統一をはかった。またキアゲン社製 mRNA 抽出用試験管をはじめとするサンプル採取に必要な備品類を用意し、徳島大学までのサンプルの輸送手段を検討した。これらによって研究の実行体制が整った。

### 2) 倫理面への対応

平成15年7月30日に厚生労働省が発表した「臨床研究に関する倫理指針」に準拠して、研究計画、説明文および同意書を作成し、国立精神神経センター武蔵病院倫理委員会への審査を求め、承認を受けた(別紙 倫理審査申請書、研究計画書、説明文、同意文書、同意撤回書、審査結果通知書参照)。

研究に関して十分に説明し、自由意志による同意を得た患者のみから採血を行う。サンプルは、連結可能匿名化され、徳島大学へは番号のみが通知される。また臨床データの入力と安全な保管のため、ネットワークから切り離して使用するコンピューターを用意し、プライバシー保護の体制を整えた。

### 3) 関連研究の遂行

本研究の臨床的な基盤となる診断や評価に関して、いくつかの臨床的研究を通して検討した。

## C 研究結果

研究体制を整備し、倫理面に細心の配慮をして、研究を開始した。研究結果は、まだ発表できる段階にはいたっていない。しかし、国立精神神経センター武蔵病院ではいくつかの関連する研究を行っている。

## D 考察

本研究で用いる DNA チップは、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモンとそれらの受容体や情報伝達分子に加

え、ストレスタンパク質などのストレス反応と関連する遺伝子の mRNA の発現量を一括解析する革新的な方法論である。学位審査後には共通の遺伝子発現が増減し、翌日には回復することが判明しており、心理的なストレスや緊張が生体へ及ぼす影響を鋭敏に捕らえることに成功している。本研究はこの DNA チップをうつ病の診断と病態解析に応用するという、斬新で独創的な研究である。現在までの結果から、うつ病未治療例においては全例に共通して増減する遺伝子が存在すること、同時にうつ病の半数で増加し半数では減少する遺伝子群が存在すること、これらの増減はうつ病に特異的でありストレス反応とは異なり統合失調症における結果とも異なること、治療後には遺伝子のいくつかにおいて正常方向への反転が見られること、などが判明している。

これらの結果は、この DNA チップを用いて測定する白血球内 mRNA 発現が、うつ病の新たな生物学的指標となりうる可能性を強く示唆している。しかし、現時点である程度の症例数を集積しているのは、単極性のうつ病が中心である。今後、指標として確立するためには、さらに精密に検討しなければならない点も数多く残っている。

そのひとつは、単極性うつ病と双極性うつ病の区別である。この両者で見られるうつ病相は症状レベルでは区別しにくい、躁病相の有無、再発可能性の違い、薬物反応性の違い、遺伝

負因の違いなどは、両者が病態・病因レベルでは異なったものである可能性を示唆している。双極性障害における遺伝子発現パターンを単極型とは分けて検討する必要がある。また、パニック障害などの不安障害における検討も重要である。うつ病と不安障害は密接な関係を有しており、両者の発現パターンの異同は関心がもたれる。さらに、現在のところ、治療後のデータとしては、薬物治療後のデータがあるか、電気痙攣療法など他の治療法の前後比較も興味深い。

## E 結論

神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などに関連する遺伝子1500種のmRNAを解析する革新的なDNAチップを用い、うつ病の新しい評価方法の確立を目指して共同研究体制を確立し、倫理面の整備を十分に行った。

本研究は、DNAチップを用いてうつ病を評価する世界で最初の試みである。感度、特異性、簡便性のいずれの観点から見ても、デキサメサゾン抑制試験をはじめとする従来の方法に優越する生物学的マーカーとなりうることを現時点のデータは強く示唆している。

## F 健康危険情報

特になし

## G 研究発表

(1) 論文発表

- 1 原田誠一、原田雅典、佐藤博俊、松本武典、小堀 修 統合失調症の社会機能と認知療法 精神科治療学 18(10) 1151-1156, 2003
- 2 原田誠一、岡崎祐士 統合失調症の早期発見・早期治療 精神科 2(4) 303-310, 2003
- 3 原田誠一 「正体不明の声」へのコーピングをどう援助するか 精神看護 7(2) 16-22, 2004
- 4 原田誠一 当事者が力を発揮するための援助のコツー共感・受容と情報提供を中心にー 精神科臨床サービス 4(1) 60-64, 2004
- 5 原田誠一. 統合失調症(精神分裂病)と周縁疾患 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ 38 71-75, 2003

## (2) 学会発表

- 1 原田誠一 幻聴への対処を援助する方法論 第11回 日本精神障害者リハビリテーション学会、長崎、2003 9 26
- 2 松本武典、佐藤博俊、原田誠一 認知療法的アプローチを試みた解離性障害の1症例 第3回日本認知療法学会、大阪、2003 10 4~5
- 3 佐藤博俊、松本武典、原田誠一 強迫性障害を合併した統合失調症に

認知行動療法が奏功した2症例 第3回日本認知療法学会、大阪、2003 10 4~5

4 佐藤博俊、松本武典、原田誠一 抑うつを伴うアルコール依存症の1症例. 第3回日本認知療法学会、大阪、2003 10 4~5

5 松本武典、佐藤博俊、原田誠一 認知療法的アプローチを試みた解離性障害の1症例 第70回東京精神医学会、東京、2004 3 6

6 佐藤博俊、松本武典、原田誠一 強迫性障害を合併した統合失調症に認知行動療法が奏功した2症例 第70回東京精神医学会、東京、2004 3 6

## H 知的所有権の出願・登録状況

- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
なし

様式1

## 倫理審査申請書

平成15年12月22日

国立精神・神経センター  
武蔵  
倫理委員会 地区部会部会長 殿  
国府台

申請者 原田 誠一 印  
所属 武蔵病院 外来部  
職名 部長

× 受付番号

		所属の 長 印	
1	審査対象	研究の実施について	
2	課題名	DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析	
3	主任研究者名	原田 誠一 武蔵病院外来部	部長
4	分担研究者名	斎藤 治 武蔵病院第1病棟部	部長
		有馬 邦正 武蔵病院臨床検査部	部長
		大森 哲郎 徳島大学医学部神経精神医学講座	教授
		六反 一仁 徳島大学医学部栄養生理学講座	教授
5	研究等の概要	<p>申請者らは、神経伝達物質 サイトカイン・ホルモン・ストレスタンパク質などのストレス反応と関連する遺伝子のmRNAの発現量を解析するDNAチップを開発した。</p> <p>本研究は、うつ病の治療前後で発現量か変化する遺伝子を検索して、各種臨床因子（発症状況、症状、重症度、治療反応、予後）との関連を検討し、うつ病の病態研究をすすめることを目的とする。</p>	
6	研究等の期間	倫理審査委員会承認後 ～ 平成17年 3月 31日	

#### 7 研究等の対象及び実施場所

対象は、アメリカ精神医学会の診断基準DSM-IVによってうつ病と診断され、武蔵病院に通院または入院している患者である。本研究への参加の同意を得た上で、武蔵病院外来または病棟で採血を行う。措置入院中の患者や未成年の患者、その他主治医が試料提供を依頼することか治療上不適切であると判断する患者は、対象から除外する。

注意事項 ×印欄は記入しないこと。

8 研究等における医学倫理的配慮について（(1)～(3)は必ず記入のこと）

(1) 研究等の対象とする個人の人権擁護

本研究で用いるDNAチップは遺伝子の欠損 変異や特定の疾患関連遺伝子を検索するものではなく、すべてのヒトが有している遺伝子の発現の程度を調べるものであるため、人権を侵害するものではない。さらに、連結可能匿名化を行いプライバシーの保護に努める。対応票は、研究者が厳重に保管し、解析を行う機関（日立ライフサイエンスセンター）には当該番号のみを通知する。

研究全体を通して、文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則して、研究に参加する試料提供者の人権に最大限配慮する。

(2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

インフォームド・コンセントのための説明文書および同意文書を使用して、「本研究の目的、実施方法、実施に当たっての危険性・不利益、実施に要する費用、実施結果の使われ方、実施結果の報告、プライバシーの保護、実施協力に同意しないことの影響」について説明する。十分な理解が得られた場合に、自由意志に基づいた同意を書面で得る。

(3) 研究等によって生ずる個人への不利益及び危険性並びに医学上の貢献の予測

1 試料等提供者への危険や不利益

試料は、対象者から10mlの静脈血を治療前後に計2回採血して得るものであり、身体への侵襲はほとんどなく安全性も高い。本DNAチップは遺伝子の欠損変異や特定の疾患関連遺伝子を検索するものではなく、すべてのヒトで発現している遺伝子の発現の程度を調べるものであるため、人権侵害につなかるような危険や不利益は生じないと思われる。また、血液は本研究以外には使用しない。

2 医学上の貢献の予測

この研究を通してうつ病に特異的な遺伝子発現パターンを同定することにより、うつ病の診断、発症や再発の予測、治療反応の予測などが可能になることが期待される。

(4) その他

本研究計画は、すでに徳島大学病院倫理委員会の承認を受けている。



## 研究計画書

目的	<p>申請者らが開発したヒト末梢白血球をサンプルとする DNA チップを用いたうつ病 30 例の治療前後の検討から、治療前に発現が低下し治療後に回復する遺伝子を 84 種同定した。これらの遺伝子は、熱ショック蛋白、サイトカイン、神経伝達の情報伝達分子、イオンチャンネル、エネルギー代謝酵素およびアポトーシス関連遺伝子などである。本研究では対象者数を増やしてこの所見の再現性を調査して、うつ病の病態と遺伝子発現の関連を明らかにする。またうつ病の病態の評価、早期診断、及び治療評価に応用できる DNA チップを完成させ、臨床応用につなげることも目的とする。</p>
背景	<p>申請者らは、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモンとそれらの受容体や情報伝達分子に加え、ストレスタンパク質などのストレス反応と関連する遺伝子の mRNA の発現量を一括解析する DNA チップを開発した。これまでの研究から、1) 心理的ストレス暴露によって、一部の遺伝子発現が増減し、2-3 日後には回復すること、2) うつ病治療前において約 80 種の遺伝子発現が高頻度に低下し、症状改善後に回復すること、3) うつ病に見られる所見は疾患特異的であること、を見出している。分子生物学的な先端技術をストレス評価やうつ病評価に応用した先駆的な研究であり、患者負担は 10ml の通常採血のみであることから臨床応用が容易である。分子生物学的な先端技術をストレス評価やうつ病評価に応用した先駆的な研究であり、しかも患者負担は 10ml の通常採血のみであることから臨床応用が容易である。</p> <p>本研究では、うつ病の治療前後において発現量の変動する遺伝子を症例数をふやして検索し、発症状況、症状、重症度、治療反応、予後との関連を検討する。これは、DNA チップという新たな方法論を導入して、うつ病の早期診断、治療評価および病態研究に画期的な進歩をもたらす研究である。また、最も重要な遺伝子を選択的に搭載した合成オリゴヌクレオチドチップを作製し、うつ病の診断と治療評価への臨床応用を確立することも目指している。</p>

対象	<p>対象は、アメリカ精神医学会の診断基準DSM-IVでうつ病と診断され、武蔵病院に通院または入院している患者である。本研究への参加の同意を得た上で、武蔵病院外来または病棟で採血を行う。措置入院中の患者や未成年の患者、その他主治医が試料提供を依頼することが治療上不適切であると判断する患者は、対象から除外する。</p>
----	---

方法	<p>文書同意を得た患者を対象として10mlの静脈血を採血し、RNA抽出キット(キアゲン社、PAX Gene Blood RNAキット)でRNAを抽出し、DNAチップでメッセージRNAを測定する。サンプルの調整は、徳島大学地域共同研究センター内のストレス解析室で行う。連結可能匿名化したサンプルを日立ライフサイエンスセンターに送り、解析を行う。</p> <p>予備的検討から、うつ病の治療前後において発現量の変動が判明している遺伝子を中心に検索を継続する。100例ほどの症例集積を目指し、層別解析によって発症状況、症状特性、重症度、治療反応、予後との関連を検討する。集積した遺伝子発現パターンと臨床データとの相関解析を行い、うつ病診断プログラム作成を目指す。</p>
----	---

期待される研究成果	<p>DNAチップを用いて、うつ病に特異的な白血球内遺伝子発現パターンを確定することにより、「うつ病の診断、発症・再発・治療反応の予測への寄与」が可能となる。また、うつ病評価に最重要な遺伝子群に搭載遺伝子を絞り込み、安価な合成オリゴヌクレオチドチップを作製することにより、うつ病の診断と治療へのDNAチップの臨床応用を現実化できる。</p>
-----------	--

被験者への結果説明とプライバシーの保護	<p>結果の説明を希望する被験者には、遺伝子発現に関する結果を説明する。なお、本研究で用いるDNAチップは遺伝子の欠損・変異や特定の疾患関連遺伝子を検索するものではなく、すべてのヒトが有している遺伝子の発現の程度を調べるものであるため、結果の伝達による悪影響はないと思われる。</p> <p>なお、試料は連結可能匿名化を行いプライバシーを保護する。対応票は、研究者が厳重に保管し、解析を行う機関(日立ライフサイエンスセンター)</p>
---------------------	---

	<p>には当該番号のみを通知する。</p> <p>研究全体を通して、文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則して、研究に参加する試料提供者の人権に最大限配慮する。なお、本研究計画はすでに徳島大学病院倫理委員会の承認を受けている。</p>
--	---

研究費用	<p>試料解析等に要する費用は、厚生労働科学研究費補助全(平成15年度こころの健康科学、研究課題名 DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析、主任研究者 大森哲郎、課題番号 15130401)を用いる。</p>
------	--

用語の解説	<p>DNAチップ DNAチップとは、ガラスなどの基板の上に色々な種類のDNAの断片や合成オリゴヌクレオチドを貼り付けたもので、多くの遺伝子の発現の様子を一度に測定できる。調べたい遺伝子の発現の有無やその程度を簡単に確認することができる上に、多数の遺伝子の測定を網羅的に行うことができるので、遺伝子研究を進める重要な手段の一つになっている。</p>
-------	--

## 「DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析」 に関する患者さまとご家族への説明書

### 1 実施内容について

本研究は、厚生労働科学研究費を用いて、国立精神・神経センター武蔵病院で治療を受けておられるうつ病の患者さまの血液を調査させていただき、うつ病に関する医学的理解を深めて、うつ病の治療を進歩させようとするものです。

### 2 実施目的について

この研究では、DNAチップとよばれる新しい方法を用いてうつ病の患者さまの遺伝子を評価します。測定には血液の中の白血球を使用します。いろいろなストレスかかると遺伝子にしまわれている情報が読みとられて、メッセンジャーRNAという物質が作られ、それをもとにして様々な蛋白質がつくられます。

この研究で使用するDNAチップは、ストレスがかかったときに増えてくる蛋白質のもととなるメッセンジャーRNAを1400種類選び出して測定できるようになっています。これまでの予備的な研究で、うつ病でいくつかの遺伝子の読み取られ方（発現プロフィール）が特徴的なパターンを示して、治療により変化することか明らかになっています。この研究は、うつ病での遺伝子の読み取られ方（発現プロフィール）を、さらに詳しく明らかにすることを目的にしています。

### 3 実施方法について

実際にご協力していただく内容を説明いたします。

患者さまから提供していただくのは1回につき10mlの血液です。治療開始前と治療後に調子がよくなった後との計2回、通常の方法で採血を行います。

また診察に際しては、通常の診察同様に症状の経過や性質や程度をうかがいます。

### 4 実施に当たっての危険性、不利益について

患者さまにお願いいたしますことは通常の採血（10ml）のみですから、危険性はありません。

また、この研究はいわゆる“遺伝子診断”ではなく、病気になりやすい遺伝的傾向や体質を調べるものではありません。この研究は、うつ状態になっている時の、誰もか持っている遺伝子の読み取られ方（発現プロフィール）のパターンを明らかにすることを目的にしています。研究の成果を、将来、うつ病で悩む方々の早期発見や予防や治療に