

リエゾン領域に発生するうつ病バイオマーカーの探索

1) 周産期領域のうつ病バイオマーカーの探索

2) 口腔外科領域のうつ病バイオマーカーの探索

分担研究者 尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野 教授

研究要旨

1. 周産期領域のうつ病バイオマーカーの探索

背景・目的：発症率が約10%と比較的高い産後うつ病を対象として、うつ状態に關与する分子同定を目指す。
方法：産後に抑うつを呈した妊産婦のDNAサンプルにおいて網羅的メチル化解析を行った。産後のメチル化頻度の比較のために、非抑うつ群（12例）と産後抑うつ群（12例）を対象とした。また、産前産後のメチル化状態の変化の確認のために、非抑うつ群（8例）と産後抑うつ群（4例）を対象とした解析を行った。
結果・結論：網羅的メチル化解析において、2群間で差のある領域が転写不活性化と密接に關与することを確認することができた。現段階では当初の目標例数には達しておらず、多重比較を考慮すると有意ではないため、例数を増やして検討する必要がある。

2. 口腔外科領域のうつ病バイオマーカーの探索

背景・目的：口腔内疼痛という共通因子を持ち約40%と高頻度に抑うつ状態を呈する口腔外科領域の慢性疼痛患者を対象として、うつ病のバイオマーカーを探索する。
方法：口腔内慢性疼痛患者の抗うつ薬による治療前後の血漿（各48例）を収集し、各種うつ病バイオマーカー候補物質の血中濃度測定を行った。その治療前後での比較、および非抑うつ群・抑うつ群間での比較を行った。
結果・結論：治療前後において、複数の血中物質（具体的には、IL-2、MCP-1、MIP-1、Eotaxin）の濃度が有意に変動することが確認できた。また、抑うつ群では、非抑うつ群に比して、特定の血中物質（具体的にはinterferon- γ 、MCP-1）の濃度が有意に高値であった。以上より、特定の血中物質がうつ病のバイオマーカー探索の足がかりとなる可能性を示すことができた。今後、例数を増やしてさらに解析を進める。

A. 研究目的

身体疾患はうつ病のリスクであり、精神科以外の患者におけるうつ病頻度は高く、総合病院での自殺は大きな問題である。一方、リエゾンが出来る総合病院は限られており、多くは院内外の精神科へコンサルテーションが為されている。しかし、非精神科の医師では、どの症例をコンサルトすべきか決定しがたいという問題があり、閾値下の抑うつ状態群と、うつ病群を峻別するマーカーが待望されている。そこで、身体科医師では困難な「うつ病」診断の補助を開発し、閾値下の「うつ状態」すなわちコンサルト不要な状態と、精神科治療が必要である患者の峻別、スムーズなリエゾン体制の構築を目的とし、リエゾン領域で発生するうつ病のバイオマーカー探索に

関する研究を実施した。

1. 周産期領域のうつ病バイオマーカー探索

周産期におけるエピジェネティック機構を明らかにし、産後うつ病のバイオマーカーを探索することを目指した、網羅的メチル化解析を行った。本研究では、小規模サンプル数でも解析に耐えられるよう、うつ病の中でも、妊娠・出産・育児という共通したストレスを有する周産期うつ病を対象とした。

2. 口腔外科領域のうつ病バイオマーカーの探索

うつ病のバイオマーカーを探索することを目指して、サイトカイン等の血中候補物質の測定・解析を行った。

本研究では、小規模サンプル数でも解析に耐えられるよう、口腔内疼痛という共通した因子を持つ口腔外科領域の慢性疼痛患者を対象とした。本患者群は約40%という高頻度でうつ状態を呈していることが事前の調査で分かっている。

B. 研究方法

1. 周産期領域のうつ病バイオマーカー探索

対象

研究についての説明を行い、文書同意が得られた20歳以上の妊産婦を対象とした。

方法

名古屋大学は、同一地域内で複数の産科医療機関と共同して妊産婦の前向きコホート研究(年間約100例ずつ包含)を遂行中であり、全例でエジンバラ産後うつ病自己評価票による産後の抑うつ状態の評価を実施している。加えて、人格傾向、ソーシャルサポート、養育体験などを含む心理検査および血液採取を実施し、データの集積を続けている。既に1,000例以上のデータを集積しており、本データセットを利用した研究を行った。

妊産婦の前向きコホート研究対象者のうち、非抑うつ群12例、産後抑うつ群12例に対し、Human Methylation 450 BeadChipを用いた網羅的メチル化解析を行い、非抑うつ群と産後抑うつ群において、産後に採血した末梢血由来のDNAメチル化頻度に差のある領域の特定を行った。また、前述の24例のうち、非抑うつ群8例、産後抑うつ群4例については、出産を機にしたメチル化頻度の変化を確認するために、産前に採血した末梢血由来のDNAと、産後に採血した末梢血由来のDNAの、メチル化頻度の比較を行った。

2. 口腔外科領域のうつ病バイオマーカーの探索

対象

口腔内の慢性疼痛を訴えて口腔外科外来を初診した20歳以上の患者のうち、研究についての説明を行い、文書同意が得られた者を対象とした。

方法

名古屋大学は、関連医療機関と共同してリエゾン活動を行っており、上記患者を対象として前向きコホート研究を行っている。Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)に分類される抗うつ薬であるduloxetine (20-40mg/d)を用いて薬物治療を行い、治療開始時と12週時点で、ハミルトンうつ病評価尺度とベック抑うつ評価尺度を用いた抑うつ症状の評価を行い、加えて、人格傾向、ソーシャルサポート、養育体験などを

含む心理検査および血液採取を実施しており、データの集積を続けている。

この前向きコホート研究において採取した血漿(48例)を用いて、以下の血中うつ病バイオマーカー候補物質: interleukin(IL) -1b、IL-2、IL-6、IL-10、IL-17、interferon-inducible protein (IP) -10、high sensitivity C-reactive protein、tumor necrosis factor (TNF) - α 、interferon - γ 、monocyte chemotactic protein (MCP) -1、macrophage inflammatory protein (MIP) -1 α 、eotaxinの測定を行い、治療前後での血中濃度の変化、および初診時点の非抑うつ群・抑うつ群間での血中濃度の比較を行った。なお、ハミルトンうつ病評価尺度8点以上を抑うつ群、7点以下を非抑うつ群と定義した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会、全参加施設の倫理委員会にて承認を得ている。全参加者から書面による研究同意を得た。

C. 研究結果

1. 周産期領域のうつ病バイオマーカー探索

非抑うつ群と産後抑うつ群の、メチル化頻度の差の検定を実施した(t検定)。Benjamini-Hochberg法を用いて多重検定補正を実施したところ、補正後に $p < .05$ となるプローブは現時点では確認されず、非抑うつ群と産後抑うつ群において、メチル化頻度に差のある部位の特定はされなかった。多重検定補正前では、 $p < .05$ で、かつ、非抑うつ群と産後抑うつ群のメチル化頻度の差分値が0.15より大きいプローブは81確認された。そのうち、産後抑うつ群における低メチル化のCpGサイトが63%、高メチル化のCpGサイトが37%であった。産後抑うつ群と非抑うつ群でメチル化頻度に差がみられた領域の割合は、それぞれIsland(7%)、N_Shore(14%)、S_Shore(2%)、N_Shelf(8%)、S_Shelf(10%)であった。また、同一被験者の産前・産後のメチル化頻度についてもメチル化解析をおこなった。試行的な解析を行い、メチル化レベルに差のあるCpG siteが一部抽出されたが、産前・産後の比較については、非抑うつ群8例、産後抑うつ群4例と未だ例数が少なく、メチル化頻度に差のある領域の同定には至っていない。

2. 口腔外科領域のうつ病バイオマーカーの探索

Wilcoxonの符号付き順位検定を実施して、治療前後

での血中物質濃度の変化について検討した(n=48)。その結果、IL-2 (p<0.01)、MCP-1 (p<0.05)、MIP-1 (p<0.01)、Eotaxin (p<0.01) において有意な濃度低下を認めた。他の物質ではいずれも有意差を認めなかったものの、IL-1b、IL-6、IL-10、IP-10、TNF- α では低下傾向を認めた。

48 例のうち抑うつ群が 20 例、非抑うつ群が 26 例、不明が 2 例であった。Mann-Whitney 検定を実施して非抑うつ群と抑うつ群での比較を行ったところ、interferon- γ (p<0.05)、MCP-1 (p<0.05) では、抑うつ群において血中濃度が有意に高値であった。

D. 考察

1. 周産期領域のうつ病バイオマーカー探索

網羅的メチル化解析を行ったが、非抑うつ群と産後抑うつ群とにおいて、メチル化頻度に差のある領域の特定はできなかった。しかし、多重比較を考慮すると有意ではないものの、2 群間で差のある領域が転写不活性化と密接に関与することを確認するなど、一定の成果を得ることができた。

2. 口腔外科領域のうつ病バイオマーカーの探索

抗うつ薬である duloxetine の治療前後において、複数の血中物質濃度が有意に変動することが確認できた。また、抑うつ群と非抑うつ群との比較でも、複数の血中物質の有意な濃度差を認めた。特に、各種炎症性疾患において単球やT細胞の組織浸潤に関与すると言われる MCP-1 については、抑うつ群で有意に高く、また抗うつ薬の治療によって有意に低下するという結果が得られた。今回得られた結果をどのように解釈するかは今後の課題であるが、これらの血中物質と抑うつとの関連を示唆する報告も多数あり、意義のある結果が得られたと考える。閾値下抑うつ群とうつ病群を峻別する明瞭なバイオマーカーの同定には至らなかったものの、特定の血中物質、具体的には特定のサイトカインがバイオマーカー探索の足がかりとなる可能性を示すことができた。

E. 結論

1. 周産期領域のうつ病バイオマーカー探索

網羅的メチル化解析の目標例数であった非抑うつ群 (30 例)、産後抑うつ群 (30 例) の解析が完了しておらず、非抑うつ群と産後抑うつ群とにおいて、メチル化頻度に差のある領域の同定には至っていない。現在もサンプリングを継続中であり、今後例数を増やしてさらに解析を進める。

2. 口腔外科領域のうつ病バイオマーカーの探索

特定のサイトカインがバイオマーカー探索の足がかりとなる可能性を示すことができた。現在もサンプリングを継続中であり、今後例数を増やしてさらに解析を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohoka H, Koide T, Goto S, Murase S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Ishikawa N, Furumura K, Ozaki N: Effects of maternal depressive symptomatology during pregnancy and the postpartum period on infant-mother attachment. *Psychiatry Clin Neurosci* 68 (8):631-9, 2014
- 2) Kubota C, Okada T, Aleksic B, Nakamura Y, Kunimoto S, Morikawa M, Shiino T, Tamaji A, Ohoka H, Banno N, Morita T, Murase S, Goto S, Kanai A, Masuda T, Ando M, Ozaki N: Factor structure of the Japanese version of the edinburgh postnatal depression scale in the postpartum period. *PLoS One* 9 (8):e103941, 2014
- 3) Adachi Y, Kimura H, Sato N, Nagashima W, Nakamura K, Aleksic B, Yoshida K, Fujimoto Y, Nakashima T, Ozaki N: Preoperative Level of Depression is a Predictor of Postoperative Levels of Depression in Patients with Head and Neck Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 44 (4):311-7, 2014
- 4) Tokura T, Kimura H, Ito M, Nagashima W, Sato N, Kimura Y, Arao M, Aleksic B, Yoshida K, Kurita K, Ozaki N: Temperament and character profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Psychosom Res*: (in press)

2. 学会発表

- 1) 越路文香、足立康則、木村宏之、山本崇正、太田愛美、伊藤陽菜、六鹿雅登、藤本和朗、碓氷章彦、尾崎紀夫: 補助人工心臓装着術後の抑うつ症状の縦断的調査, in 第 27 回日本総合病院精神医学会総会. つくば国際会議場, 2014
- 2) 高木麻里、川口綾、齋藤真衣子、間島野花、吉村香那、木村宏之、西田徹也、村田誠、中村みゆき: 同

種造血幹細胞移植後に食欲不振が持続した患者への取り組み～リエゾン精神医療とのチーム医療～, in 第36回日本造血幹細胞移植学会総会. 沖縄, 2014

3) 鈴木信幸、木村宏之、西岡和郎、尾崎紀夫: 疼痛性障害に伴う胸痛に対してリスペリドンが有効であった一例, in 第172回東海精神神経学会. 名古屋大学 鶴舞キャンパス, 2014

4) 鈴木伸幸、砂田紗季、岸辰一、藤城弘樹、木村宏之、岡田俊、尾崎紀夫、山口尚子、坪井千里、亀井秀弥、大西康晴、小倉靖弘: 生体肝移植ドナー候補者における精神医学的合併症, in 第27回日本総合病院精神医学会総会. つくば国際会議場, 2014

5) 近藤康史、玉越悠也、永田紘一郎、木村宏之、小野木千恵、須賀研治、西尾直樹、小出悠介、平松真理子、藤本保志、入谷修司、尾崎紀夫: 自殺企図の自傷行為によって耳鼻咽喉科に搬送されたうつ病患者の精神科対応の報告, in 第27回日本総合病院精神医学会総会. つくば国際会議場, 2014

6) 牧野拓也、棟近孝之、鈴木太、宇野洋太、岡田俊、尾崎紀夫: 小児がんリエゾンにおける臨床心理士の働き～介入初期に焦点を当てて～, in 東海精神神経学会. 愛知, 2014

7) 森川真子、岡田俊、宇野洋太、尾崎紀夫: 母親を支える妊娠期からのソーシャルサポートが産後うつ状態に与える影響, in 第55回日本児童青年精神医学会. アクトシティ浜松, 2014

8) 森川真子、岡田俊、中村由嘉子、國本正子、久保田智香、宇野洋太、安藤昌彦、尾崎紀夫: 産後の抑うつ状態とソーシャルサポート, in 第11回うつ病学会総会. 広島, 2014

9) 杉本啓之、廣岡芳樹、川嶋啓揮、大野栄三郎、鷲見肇、林大樹朗、桑原崇通、森島大雅、河合学、須原寛樹、古川和宏、船坂好平、中村正直、宮原良二、安藤昌彦、鈴木美穂、木村宏之、尾崎紀夫、後藤秀実: 膵癌患者における健康関連 QOL と予後との関連, in 日本消化器病学会雑誌, 2014, p A962

10) 杉下美保子、十九浦宏明、宮崎雅之、原万里子、木村宏之、尾崎紀夫、高橋義行、小島勢二、百田洋之、若林俊彦、安藤雄一: 根治が難しい小児がん患児における化学療法の実状, in 日本緩和医療学会学術大会, 2014, p 490

11) 木村宏之: アルコール性肝不全の肝移植適応-(6-months rule)とRecidivism, in 第10回伊豆肝臓カンファレンス. 伊豆, 2014

12) 峯岸静乃、山内彩、岡田俊、西岡和郎、尾崎紀夫: 当院における周産期・母子保健、産科リエゾンとその課題, in 第172回東海精神神経学会. 名古屋大学 鶴舞キャンパス, 2014

13) 山本崇正、足立康則、太田愛美、伊藤陽菜、越路文香、木村宏之、藤本和朗、六鹿雅登、碓氷章彦、尾崎紀夫: 補助人工心臓装着術後の抑うつ症状の縦断的調査, in 第71回日本循環器心身医学会総会. 北海道大学 学術交流会館, 2014

14) 山内彩、岡田俊、西岡和郎、尾崎紀夫: 総合周産期母子医療センターにおける心理的介入と課題—大学病院における実践から—, in 第27回日本総合病院精神医学会総会. つくば国際会議場, 2014

15) 尾崎紀夫: シンポジウム4 周産期うつ病患者への応周産期のうつ病患者を理解し、妥当性の承認(validation of perception)へ, in 第11回 日本うつ病学会. 広島, 2014

16) 尾崎紀夫: ライフサイクルから見た女性のうつ, in 日本臨床死生学会ランチョンセミナー. 川崎, 2014

17) 坪井千里、山口尚子、亀井秀弥、大西康晴、石上雅敏、矢崎慧、大林晶子、木村宏之、尾崎紀夫、小倉靖弘: 当院におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植の現状と今後の課題 アルコール依存症専門クリニックでの経験をふまえて, in 移植学会, 2014, pp 141-142

18) 北山真敬、足立康則、木村宏之、徳倉達也、千石大介、岸辰一、砂田紗季、伊藤陽菜、村田誠、西田徹也、寺倉精太郎、清井仁、尾崎紀夫: 同種造血幹細胞移植患者のせん妄および抑うつ症状に関する研究, in 第27回日本総合病院精神医学会総会. つくば国際会議場, 2014

19) 久保田智香、岡田俊、中村由嘉子、國本正子、森川真子、安藤昌彦、尾崎紀夫: 前向きコホート調査による産後うつ病予見因子の検討, in 第11回うつ病学会総会. 広島, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

