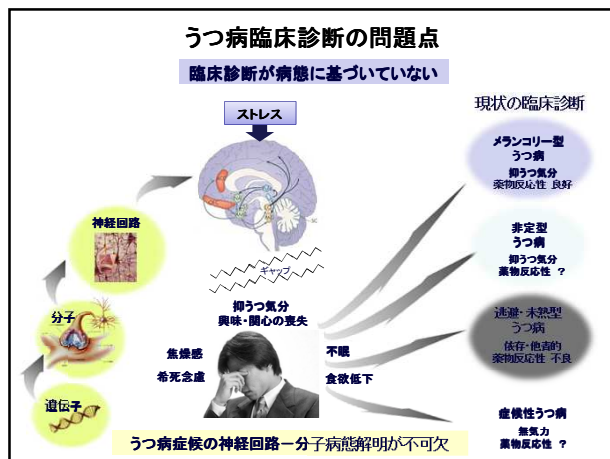


うつ病診断の有力バイオマーカー候補の発見  
脳由来神経栄養因子(BDNF)のDNAメチル化パターン解析

科学技術振興機構(JST)・戦略的創造研究推進事業(CREST)研究  
研究課題「BDNF機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出  
(代表研究者:小島正巳)  
「難治性うつ病の病態機序の解明と新規診断法の開発に関する基礎・臨床的研究」  
(分担研究者:山脇成人)

<発表論文>  
DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression  
「PLoS ONE」の、オンライン版 2011年8月31日掲載  
(http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0023881)

広島大学大学院・精神神経医学  
淵上学、森信繁、山脇成人



### うつ病の診断

- 様々な立場があるが、公的な統計学的診断基準は、APA (アメリカ精神医学会)によるthe fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)に依る
- その基準は、主観的な症状の陳述や観察、罹病期間や症状変化の時間経過、臨床医の印象など、客観性に欠ける要素が多い  
→そのため、疾患の中でも多様性とみ、正確な疫学調査や治療法の標準化、新薬の開発などが進みにくい

### うつ病の生物学的指標

- 前述の観点から、生物学的指標の必要性が提唱されて久しいが、未だ決定的な指標は存在しない

死後脳研究  
脳画像研究  
遺伝子研究

いずれの研究も、研究手法や対象の制限、元来の遺伝子多様性などの問題を有する

↓

生きているヒトを対象とした、苦痛を伴わない研究の観点から、血液を用いた指標が着目されている

### 末梢血を用いた研究

- 遺伝子研究が主(一部タンパク質研究も)

連鎖解析  
連鎖不平衡解析  
集団遺伝学的解析  
1塩基多型解析  
全ゲノム関連研究

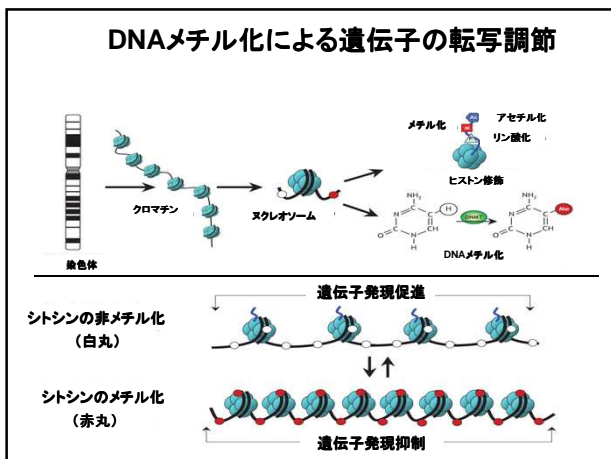
↓

いずれも、元来の遺伝子の多様性、環境要因の影響などから、決定的な結論に達する研究はない

### エピジェネティクスとは

DNA配列の変化を伴うことなく、生育環境などの環境要因により、**後天的に**遺伝子発現変化が生じる機構  
生体内では、様々な要因が関与し調節されているが、ヒストン修飾、**DNAメチル化**の影響が大きい

### DNAメチル化による遺伝子の転写調節



### Epigenetic biomarker

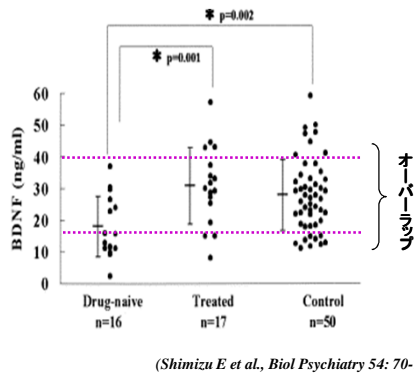
- RNAやタンパクを用いたバイオマーカー研究は、物質の不安定さや標準化の煩雑化で再現性に乏しい(Simon, 2005)
  - DNAを用いた研究は、その安定性からより簡便ではあるが、DNAの変異は多様性に富み、不可逆的であるため、一部の遺伝性疾患に限られる(Yoo and Jones, 2006)
  - DNAのメチル化は、生物学的にも科学的にもかなり、安定性が高いが、環境変化や薬物処置にて可逆的である
- 一癌や生活習慣病、多要因が関与して発症する疾患群において、疾患の発病マーカーや治療効果の判定における利用が注目されている (Tost 2010, Ushijima 2005)

### 脳由来神経栄養因子

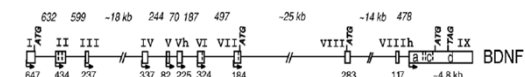
#### Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

- BDNFは神経栄養因子群の一つで、主に中枢神経で発現している
- BDNFは、記憶・学習、神経発達、神経新生などの脳機能に深く関与している (Broadbent et al.,2004; Kim and Diamond.,2002)
- BDNFはストレスによる海馬の神経可塑性、うつ病の病因に深く関与している (Monteggia et al.,2004; Duman et al., 2006)

### 血清BDNF濃度は未治療うつ病患者で低下しているが、健康者との間にはオーバーラップがある



### Human BDNF

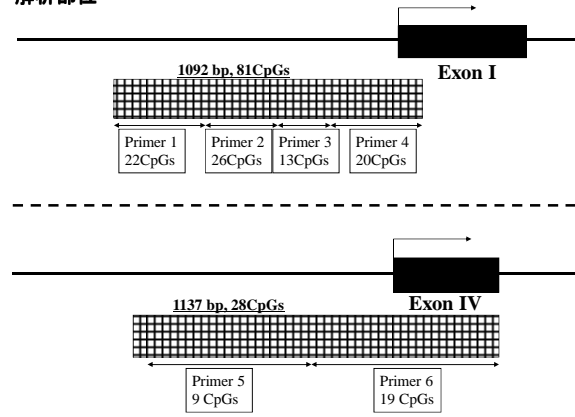


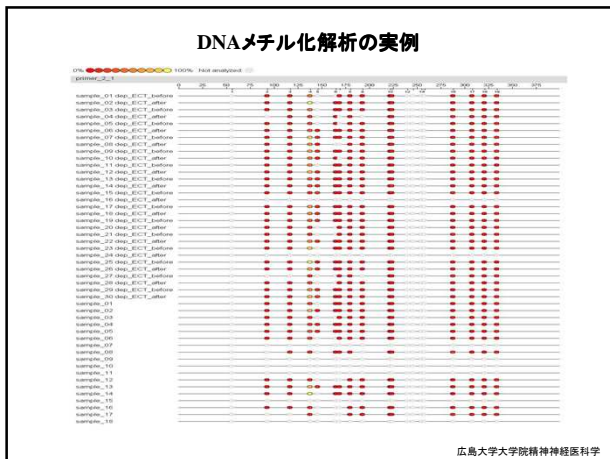
転写上のプロモーター活性や転写開始機構の観点から重要 (Delgado, Leon, 2006)

神経活動依存的な転写活性に重要 (Martinowich et al.,2003, Chen et al.,2003)

Exon I ExonIV の上流のCpG islandのDNAメチル化を解析した

### 解析部位



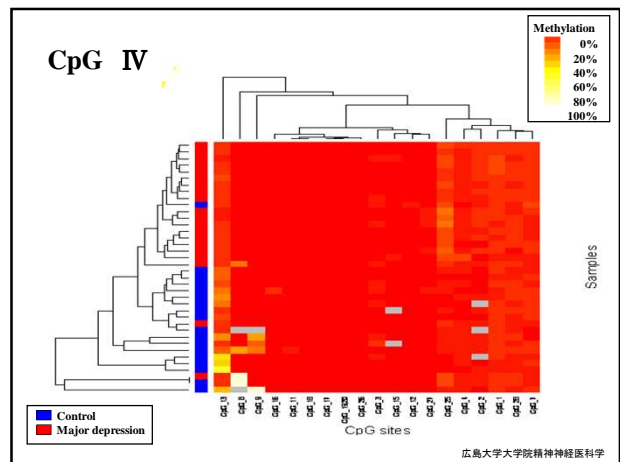
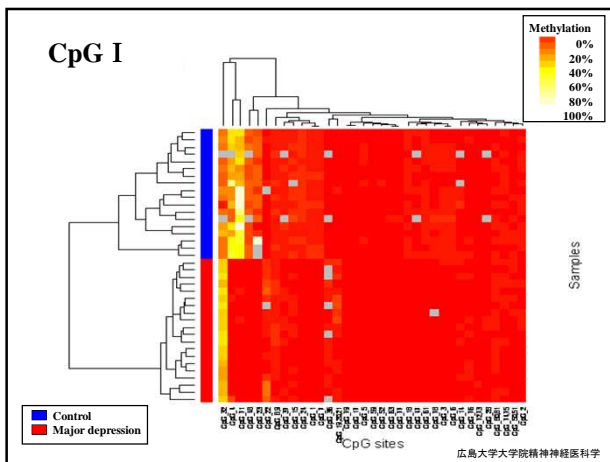


### 解析対象の背景

Group	Age (years: Mean ± S.D.)	HAM-D score (Mean ± S.D.)
Control (N = 18, 10M/8F)	42.3 ± 9.6 (30 ~ 59)	
Major depression (N = 20, 8M/12F, 投薬なし)	45.6 ± 12.5 (21 ~ 61)	21.4 ± 2.76 (15 ~ 26)

HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression  
診断: DSM-IVおよび精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.)を用いた

広島大学大学院精神神経医科学



- ### まとめ
- CpG I のメチル化を用いた解析によって、健康対照群とうつ病が完全に分類された。一方、CpG IV のメチル化を用いた解析では、疾患に沿った分類はできなかった。
  - 少数のサンプル数の解析ではあるが、BDNF遺伝子のCpG I のDNAメチル化を用いた分類は、臨床診断と完全に一致しており、うつ病の有力な診断バイオマーカーである可能性が示唆された。
  - 今後はさらにサンプル数を増やし、診断・治療法開発への臨床応用を検討していく。

- ### 共同研究者
- |   |   |
|---|---|
| <p><b>北海道大学精神科</b><br/>                 小山 司 先生<br/>                 久住 一郎 先生<br/>                 井上 猛 先生</p> <p><b>名古屋大学精神科</b><br/>                 尾崎 紀夫 先生</p> | <p><b>産業医科大学精神科</b><br/>                 中村 純 先生<br/>                 吉村 玲児 先生</p> <p><b>大分大学医学部精神科</b><br/>                 寺尾 岳 先生<br/>                 土山 幸之助 先生</p> |
|---|---|