

うつ病患者の DNA メチル化と自殺行動との関連検討

沼田周助¹⁾、伊賀淳一^{1,2)}、渡部真也¹⁾、木下 誠¹⁾、大森哲郎¹⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 精神医学分野

2) 愛媛大学大学院医学系研究科 分子・機能領域精神神経学講座

【目 的】

近年、うつ病において、環境要因により変化し遺伝子発現に影響を与える DNA メチル化修飾の関与が注目されてきている。さらには、特定の遺伝子における自殺完遂者の死後脳のメチル化の変化や自殺企図者の末梢血のメチル化の変化が報告されている。本研究では大うつ病患者と健常者の血液を用いて、セロニントランスポータ遺伝子のプロモータ領域における DNA メチル化修飾レベルを測定し、診断間の差異と患者における自殺行動との関連を調べた。

【方 法】

- 1) 大うつ病の患者 28 名(男性 8 名、女性 20 名、平均年齢 45.0 ± 13.1 歳)と性年齢の一致した健常者 29 名(男性 8 名、女性 21 名、平均年齢 42.2 ± 12.1 歳)から徳島大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会です承されたプロトコールに基づき、文書によるインフォームドコンセントを得た上で血液を採取した。
- 2) 上記サンプルの白血球から DNA を抽出し、バイサルファイト処理を行った後、Qiagen の PyroMarkQ24 でセロニントランスポータ遺伝子のプロモータ領域の CpG サイト(計 9CpG サイト)の DNA メチル化修飾レベルを測定した。疾患群(28 名)と健常者群(29 名)の比較、ならびにうつ病患者の自殺企図有り群(2 名)と無し群(26 名)の比較は、Mann-Whitney U 検定を行った。

【結 果】

今回測定を行ったセロニントランスポータ遺伝子のプロモータ領域の 9CpG サイトの DNA メチル化修飾レベルはいずれも 10%未満の低メチル化を示した。各サイトにおいて診断間で有意な DNA メチル化修飾レベルの差異は認めなかった($p > 0.05$)。うつ病患者の自殺企図有り群と無し群での比較では、2 つの CpG サイトにおいて自殺企図有り群で、無し群と比較して有意な DNA メチル化修飾レベル低下を認めた($p = 0.032$ と 0.021)。

【考 察】

セロニントランスポータ遺伝子のプロモータ領域における特定の CpG サイトにおいて大うつ病群と健常者群で DNA メチル化修飾レベルに有意な差異を認めないという結果は、既報論文と一致していた(Okada S et al. 2014)。健常者群と比較して患者群における高メチル化傾向も、既報論文に一致していた(Philibert RA et al. 2008)。特定の 2CpG サイトにおいて、セロニントランスポータ遺伝子の低メチル化と自殺企図との間に有意な関連を認めたが、サンプル数が少ないため、今後、サンプル数を増やしての検証が必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

限られたサンプル数ではあるが、セロニントランスポータ遺伝子のプロモータ領域における特定の CpG サイトのメチル化レベルが自殺企図を予測する可能性が示唆された。うつ病患者の自殺率は 15~20%程度と報告されている。本研究成果により、自殺企図の危険性を早期に見出し、早期に適切に介入することにより自殺のリスクを軽減できる可能性があり、本研究のうつ病における臨床的意義および臨床への貢献度は高いと思われる。