

高齢者うつ病におけるエピゲノムバイオマーカーの開発

菅原裕子

熊本大学 医学部附属病院 神経精神科

【研究の背景】

老年期の精神神経疾患において、うつ病と認知症は最も代表的な疾患である。高齢者のうつ病は治療抵抗性で自殺率が高く (Valiengo Lda et al., 2016)、若年者のうつ病に比して身体症状、焦燥や心気症状が多いことが知られている (Hegeman JM et al., 2012)。さらに、治療抵抗性うつ病の多くは双極性障害へ診断変更されること (Sharma V et al., 2005; Inoue T et al., 2006)、焦燥性うつ病は躁転の予測因子となりうること (Iwanami T et al., 2015)、抑うつエピソードで発症した双極性障害は確定診断までに十数年の時間を要すること (Drancourt N et al., 2013) を考慮すると、高齢者うつ病の中には潜在性の双極性障害が含まれている可能性が考えられる。

また、高齢者の抑うつと認知機能障害は密接に関連しており、抑うつ症状は認知症性疾患の主要な精神症状の 1 つである。特にレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) では診断基準の支持的特徴として抑うつが含まれており (McKeith IG et al., 2005)、認知機能障害より先行して出現することも稀ではない。また、前駆症状として抑うつ以外にも精神病症状、焦燥、易怒性・興奮など多彩な精神症状を呈し (Kazui H et al., 2016)、薬剤過敏性により容易に治療抵抗性に至ることから、前駆期の DLB が治療抵抗性的高齢者うつ病のある一定の割合を占めている可能性がある。

加齢に伴い一卵性双生児間のエピゲノム差異が大きくなる (Fraga MF et al., 2005) ことから、高齢者では様々な身体・心理・環境要因を反映したエピゲノム要因が精神神経疾患の発症に関与している可能性がある。実際に、これまでに認知症性疾患の死後脳において数多くの DNA メチル化変化が報告されており (Delgado-Morales R and Esteller M, 2017)、中でも α -シヌクレイン (*SNCA*) 遺伝子に関しては DLB の死後脳 (Desplats P et al., 2011) と末梢血 (Funahashi Y et al., 2017) で共通して低メチル化が報告されている。また申請者らは、一卵性双生児双極性障害不一致例の研究から、双極性障害患者の末梢血および死後脳におけるセロニトランスポーター (*SLC6A4*) 遺伝子の高メチル化を同定している (Sugawara H et al., 2011)。

これらのことから、高齢者うつ病の末梢血を利用した DNA メチル化解析により、潜在性の双極性障害や前駆期の DLB を検出するバイオマーカー探索に焦点をあてた本計画の着想に至った。

【目 的】

本研究では、高齢者うつ病患者末梢血試料を用いた DNA メチル化解析により、高齢者うつ病における異質性検出のためのバイオマーカー探索を目的としている。特に一定数混在していると想定される潜在性の双極性障害およびレビー小体型認知症 (DLB) の抽出を目指す。エピゲノムバイオマーカーを用いた鑑別が可能となれば、早期に適切な薬物療法を行うことで高齢者うつ病の大幅な予後改善につながることを期待できる。

【方 法】

本研究では高齢健常者、高齢者うつ病患者、高齢者双極性障害患者、DLB 患者の末梢血由来 DNA を用いて、申請者らや他グループにより精神神経疾患患者の末梢血試料で DNA メチル化異常が既に報告されている複数の候補遺伝子について、pyrosequencing 法による DNA メチル化解析を行う。今回、予備的解析として、日本医療研究開発機構「健康長寿社会

の実現を目指した大規模認知症コホート研究」(<https://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/jpsc/>)に参加した地域在住高齢者の末梢血を用いて、セロントランスポーター遺伝子 (*SLC6A4*) のプロモーター領域に存在する多型 (5-HTTLPR) の詳細な genotyping を行うとともに、抑うつ症状 (geriatric depression scale: GDS) との関連を調べた。

【結 果】

遺伝子解析に関する同意を得られた 1533 名 (男性 610 名、女性 923 名; 平均年齢 74±7 歳) の末梢血から DNA を抽出し、5-HTTLPR の詳細な genotyping を行った。新規多型が同定された 6 名を解析対象から除外し、5-HTTLPR の典型的な分類法である S/S, S/L, L/L の 3 群間において、年齢と性別を考慮した上で GDS の値に関して分散分析を行った結果、群間に有意差は認められなかった ($p=0.82$)。日本人集団で頻度の高い L タイプである 16-C, 16-D のプロモーター活性は S タイプと同等であることから、16-C, 16-D を S タイプに分類し、S/S, S/L, L/L の 3 群間において同様に分散分析を行った場合も、有意差は認められなかった ($p=0.73$)。これらの結果は、GDS がカットオフ値 6 以上の抑うつ症状が認められた高齢者のみを対象とした場合も同様であった。

【考 察】

5-HTTLPR のうつ病との関連については、前向きコホート研究において、S アレルにストレス暴露が加わることでうつ病の発症リスクが高まることが報告されており、遺伝環境相互作用の関連が示唆されている (Caspi A et al., 2003)。我々の研究において、精神疾患患者の末梢血で *SLC6A4* の高メチル化が認められており (Sugawara et al., 2011)、プロモーター活性が低いアレルを持つ患者では DNA メチル化差異がより顕著であることから (Ikegame T et al., in revision)、遺伝環境相互作用のメカニズムにおいて、メチル化変化が関与している可能性が考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

多数例の高齢者において、5-HTTLPR と抑うつ症状には関連が認められなかった。5-HTTLPR のアレルは多数存在するため、本研究において詳細な genotyping を行うことで、各アレルのプロモーター活性を考慮した分類が可能となった。今後は、5-HTTLPR の genotype を考慮に入れ、*SLC6A4* のメチル化レベルと抑うつ症状との関連について検討を行い、精神神経疾患の遺伝環境相互作用における *SLC6A4* のメチル化変化の関与を検証する。

さらに、高齢健常者、高齢者うつ病患者、高齢者双極性障害患者、DLB 患者の末梢血由来 DNA を用いて、*SLC6A4* を含む既知の候補遺伝子について DNA メチル化解析を行い、高齢者うつ病に一定数混在していると想定される潜在性の双極性障害およびレビー小体型認知症 (DLB) のバイオマーカーとしての有用性について検証する。

【参考・引用文献】

- 1) Valiengo Lda C et al., Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016
- 2) Hegeman JM et al., Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2012
- 3) Sharma V et al., A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord.* 2005
- 4) Inoue T et al., Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: the relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord.* 2006
- 5) Iwanami T et al., Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching. *J Affect Disord.* 2015
- 6) Drancourt N et al., Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scand.* 2013

- 7) McKeith IG et al., Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005
- 8) Kazui H et al., Differences of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Disease Severity in Four Major Dementias. *PLoS One*. 2016
- 9) Fraga MF et al., Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Nat Acad Sci*. 2005
- 10) Delgado-Morales R and Esteller M, Opening up the DNA methylome of dementia. *Mol Psychiatry*. 2017
- 11) Desplats P et al., Alpha-synuclein sequesters Dnmt1 from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases. *J Biol Chem*. 2011
- 12) Funahashi Y, et al., DNA methylation changes at SNCA intron 1 in patients with dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017
- 13) Sugawara H et al., Hypermethylation of serotonin transporter gene in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant monozygotic twins. *Transl Psychiatry*. 2011
- 14) Caspi A et al., Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003