

## 産後うつ病の全ゲノム・メタボローム解析による病態解明とバイオマーカーの開発

高橋長秀

名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療科

### 【研究の背景】

産後うつ病は頻度が高く、妊産婦に苦痛とQOL低下、ひいては自死をもたらし、児の養育環境の悪化も引き起こすため、要介入群の同定や適切な治療法の確立が課題である。しかし、産後うつ病の病態生理は明らかになっておらず、発症リスクや重症度を予測するバイオマーカーなどが存在しない。

### 【目的】

妊産婦前向きコホート参加者のDNAおよび血漿を用いて、①ゲノムワイド関連解析による発症リスクを高める遺伝子多型とパスウェイの同定、②精神疾患の先行研究を利用した Polygenic risk score 解析による発症に対する診断能・経過予測能の検討、③末梢血のメタボローム解析による疾患の発症に関連する代謝物の同定を行い、臨床応用へと繋げる。

### 【方法】

本研究においては、産後うつ病の病態解明と臨床応用可能なバイオマーカー探索を目的として①ゲノムワイド関連解析、②PRS解析、③メタボローム解析を行う。

①ゲノムワイド関連解析:妊産婦コホート参加者1000名を対象に血液からDNAを抽出し、ジャポニカアレイNeoにより約50万個のSNPについて遺伝子型を決定、さらにジャポニカアレイNeoに搭載されていないSNPの遺伝子型を、日本人SNPデータベースを用いて推定し、650万個程度のSNPについての遺伝子型の情報を得る。その後、産後うつ病群と健常群を対象とするGWASを行い、疾患リスクを上昇させるSNPを同定する。また、GWASの結果を複数のプログラムで解析し、疾患リスクに関連するパスウェイを同定する。さらにドラッグリポジショニングの候補薬として、同定されたパスウェイの発現・機能を変化させる可能性のある既存薬を探索する。

②PRS解析:海外のうつ病を対象としたGWAS研究の結果を国際的なゲノム解析コンソーシアムであるPsychiatric Genomics Consortiumから取得し、本研究の対象者のPRSを算出する。算出したPRSの診断能はROC解析、経過予測能は潜在成長曲線モデルを用いて解析する。

③メタボローム解析:対象者から収集した血漿をGC/MSによって解析し、171の代謝物について、妊娠中・産後の2点で産後うつ病群と健常群で比較し、有意な差がある代謝物を用いて、機械学習により、産後うつ病の予測精度の最も高いモデルを確立する。さらに、産後うつ病群を対象に重症度との関連を解析する。

### 【結果】

被験者の21.6%がPPDを発症し、9q34.2に位置するABO遺伝子のイントロン領域に位置するSNPがゲノムワイドな関連を示した(トップヒットは3つ、rs8176668、rs7036642、rs7046674、OR[SE]=2.019[0.123]、 $P=8.58 \times 10^{-09}$ )。この関連は東北メディカルメガバンクの参加者においても再現された(OR[SE]=1.121]、 $P=0.036$ )。バイオインフォマティクス解析の結果、これらのSNPはABO遺伝子の発現と有意に関連していた(effect size=0.22、 $P=0.0022$ )。大うつ病性障害のSNP遺伝率の

報告(～0.09)と比較して、PPDの推定 SNP 遺伝率は 0.44[SE=0.39、P=0.0267]であった。最後に、PPDとMDDの間に中程度の遺伝的相関が認められた( $r_g$ [SE]=0.186[0.252]、P=0.0012)。

②、③については引き続き解析を行っている。

### 【考 察】

産後うつ病の発症リスクを上昇させる遺伝子多型を同定した。ABO 遺伝子は近年、若年性脳梗塞との関連が報告されており、産後うつ病においても同様のパスウェイが関連していることが想定される。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の成果として、産後うつ病の発症リスクが高い群においては、社会的サポートを充実させるなどの予防的な対策を取ることができ、また、若年性脳梗塞に関連するパスウェイに関わる薬剤が治療および予防に用いられる可能性を示唆する。

### 【参考・引用文献】

現在、論文投稿中である。