

課題 E 「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（生涯健康脳）」
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

1) 研究課題名

「体[睡眠・リズム]とこころの恒常性維持及び破綻機構の遺伝子環境相互作用に関する研究」

2) 所属機関名 / 氏名

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部 功刀 浩

3) 目的

こころの恒常性維持及び破綻機構の遺伝子環境相互作用

心の健康が破綻した状態としてうつ病に注目し、その分子遺伝学的基盤、ストレス反応、生活習慣、これらの相互作用について明らかにする。それによってうつ病リスクの評価法の開発、リスクを下げるための生活習慣改善法や治療法開発につながる知見を得る。

4) 概要

「うつ病とストレス反応における遺伝と生活習慣に関する研究」

ストレス反応やうつ病と生活習慣との関連：うつ病患者と健常者を対象に、生活習慣（食生活・運動習慣など）の調査とストレスホルモン検査を行い、うつ病やストレスホルモン異常と関連する生活習慣リスクを明らかにし、うつ病リスクのアセスメント法の開発、予防法の指導法の開発を行う。

うつ病発症やストレス反応を規定する遺伝子（発現）解析：マイクロアレイ、全ゲノム解析により、うつ病やストレス反応を規定する遺伝子や血中遺伝子発現パターンを明らかにする。それによってうつ病リスクや異常なストレス反応を予測する遺伝子マーカーを明らかにし、検査法の開発をめざす。さらに、遺伝子改変マウスによる遺伝子機能解析を行う。

向精神薬作用があるとされている緑茶成分テアニンの前臨床と臨床的検討によって向精神薬作用について明らかにする。ヒトを用いた試験により、効果を明らかにする。

うつ病患者、健常者を対象にうつ病やストレス反応の脳基盤についてMRI 構造画像（脳構造の体積測定）、拡散テンソル画像（神経線維束解析）、磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS；脳内代謝物測定）、Arterial Spin Labeling（ASL；脳血流の定量解析）によるマルチモダリティ画像解析によって明らかにする。

5) 実施体制

神経研究所疾病研究第三部にて行う。

- ・ストレス反応やうつ病と生活習慣との関連：服部室長、研究員 2 名、研究生 2 名
- ・うつ病の遺伝子（発現）解析：服部室長、研究員 1 名、研究生 2 名、研究補助員 1 名
- ・テアニンの向精神薬作用の解析：太田室長、研究員 2 名
- ・MRI 画像解析：太田室長
- ・細胞生物学的機能解析（来年度以降）：沼川室長

うつ病とストレス反応における遺伝と生活習慣に関する研究

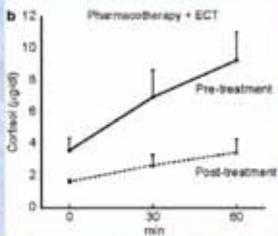
国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第三部 功刀 浩

ストレス反応とうつ病の生活習慣との関連

- ・患者、健常者の栄養学的調査
- ・血中栄養素測定
- ・運動などの生活習慣調査
- ⇒生活習慣とストレス、うつとの関係を科学的に解明
- ・緑茶成分テアニンの向精神薬作用の解析

栄養学とメンタルヘルスの融合と体系化

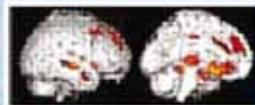
“ストレス”の客観的指標



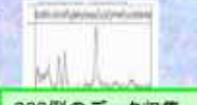
デキサメタゾン/CRH test
 ストレス反応を制御する視床下部-下垂体-副腎系(HPA系)機能をみる最も感度の高い方法
 →HPA系は、うつ病治療によって改善
 (Neuropsychopharmacol. 2006)

- ・うつ病150人、健常者200人のデータ収集済み(世界最大級)
- ⇒研究期間中にさらに500人のデータ収集へ
- ・生活習慣、ストレス症状、睡眠障害、コーピングなどの情報入手
- ・末梢血マイクロアレイ、全ゲノム遺伝子解析のデータを既に収集

MRI,MRS,PETによる脳の構造/機能測定



(Brain, 2006)



200例のデータ収集

ストレスとうつ病の脳基盤の解明

うつ病

- ・国民のおよそ20%
- ・能力障害により喪失する生活年(YLD) 全疾患中第1位
- ・過度のストレス、病的なストレス反応が原因
- ・年間自殺者3万人以上の主要因

研究目的

- ①病的なストレス反応やうつ病と関連する生活習慣と遺伝要因、それらの相互作用について明らかにする。
- ②過度のストレスを回避し、うつ病を予防する方法の開発と実践

期待される成果

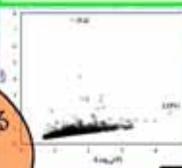
- ・うつ病患者減少
- ・自殺者減少
- ・医療費削減
- ・経済損失減少
- ・就業率向上
- ・知的財産
- ⇒活力ある生活

ストレス反応とうつ病の遺伝的基盤

全ゲノム100万SNPs解析:データベース構築中



末梢血マイクロアレイ ⇒うつ病や過度のストレスを予測するキット開発中



最先端のゲノム解析技術とバイオインフォマティクスによるうつ病とストレス反応の遺伝・分子基盤の解明

培養ニューロンを用いた分子の機能解析

神経可塑性やストレスホルモン(グルココルチコイド)との相互作用に関して解析



(PNAS, 2009)

遺伝因子と生活習慣との相互作用を解析

個人の体質に適したうつ病を予防するための生活習慣の指導プログラムの開発と実践へ