

## 課題F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

### 1) 研究課題名

「うつ病の異種性に対応したストレス脆弱性バイオマーカーの同定と分子病態生理の解明」

### 2) 所属機関名 / 氏名

群馬大学大学院医学系研究科 神経精神医学分野 三國 雅彦

(平成 25 年 10 月より、群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野 福田正人に引き継がれました。)

### 3) 目的

本研究は、単極性うつ病の異種性に着目し、中高年発症うつ病と若年発症うつ病の病態メカニズムを比較検討し、予防・診断・治療戦略の基盤となる、亜型ごと並びに亜型間共通のバイオマーカーとそのシグナルカスケードを解明し、新規治療に発展させようとするものである。このため国立大学法人 群馬大学は国立大学法人 山口大学及び国立大学法人 東京大学と共同で業務を行うが、国立大学法人 群馬大学では主に中高年発症うつ病の病態メカニズム解析と培養細胞系を用いたうつ病の異種性に対応する分子病態生理の解析を行う。

### 4) 概要

本研究は、高齢化社会において一層の急増が予想されるうつ病対策の重要性に鑑み、中高年発症うつ病の発症誘因となるストレスに対する脆弱性の分子機序とうつ病発症時の分子病態機序を、若年発症うつ病と比較しながら解明しようとするものである。このため、本研究では国立大学法人 山口大学と連携して、臨床病理学的診断のみならず、MRI T2 画像や先進医療が認められている NIRS 検査等を用いた客観的な補助診断を行い、信頼度の高いうつ病亜型臨床サンプルを蓄積する。血清中のサイトカイン、angioneurin、神経ステロイド、アミロイド、miRNA の解析と白血球 (mRNA、miRNA) のマイクロアレイ解析からバイオマーカー候補を取得する。得られた候補遺伝子を、中高年発症モデルとして国立大学法人 東京大学が作成しているエンドセリンの内包への注入による白質虚血モデルラットや卵巣摘除マウスに、軽微な反復ストレスを負荷し、行動評価や血中コルチコステロン濃度変化からうつ病態モデルを確立する。これらのモデルを用いてうつ病発症脆弱性やうつ病発症時の病態への関与の可能性の高い候補遺伝子を獲得し、AAV を用いて遺伝子操作を行ない、ストレス脆弱性、うつ様行動とそれに対する抗うつ薬の効果を検討する。さらに、培養神経細胞系を用いたうつ病の異種性に対応する分子病態生理の解析を実施する。このようにして得られたバイオマーカー候補について、第二コホート患者サンプルで、その妥当性を検証するとともに、それらの遺伝子の改変動物でもその妥当性を検証し、真のバイオマーカーを明らかにし、そのシグナルカスケードを同定することを目的とする。

以上のように、本研究では双方向のトランスレーショナル研究を実施し、うつ病の異種性に対応するストレス脆弱性や病態生理のバイオマーカーとそのシグナルカスケードを同定して、予防・診断・治療戦略を革新する基盤を提供して、創薬の可能性を検索することを目的としている。

5) 実施体制

