

## 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

「遺伝環境統計学的相互作用大規模解析による気分障害の病態メカニズムの解明」

### 2) 所属機関名 / 氏名

藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学講座 岩田 仲生

### 3) 目的

気分障害（うつ病・双極性障害）による社会的損失は莫大であり、発症の予防と有効な治療法の開発は急務である。しかし、現時点で気分障害発症メカニズムを説明できる分子あるいはシステムは発見されていない。また、現状の治療薬は経験則から得られたモノアミン再取り込み阻害薬のみであり、その効果は充分と言えるものではない。従って、病態生理に基づく診断・治療法、予防法を速やかに同定し、より有効性の高い方法を新規開発することが必要不可欠である。

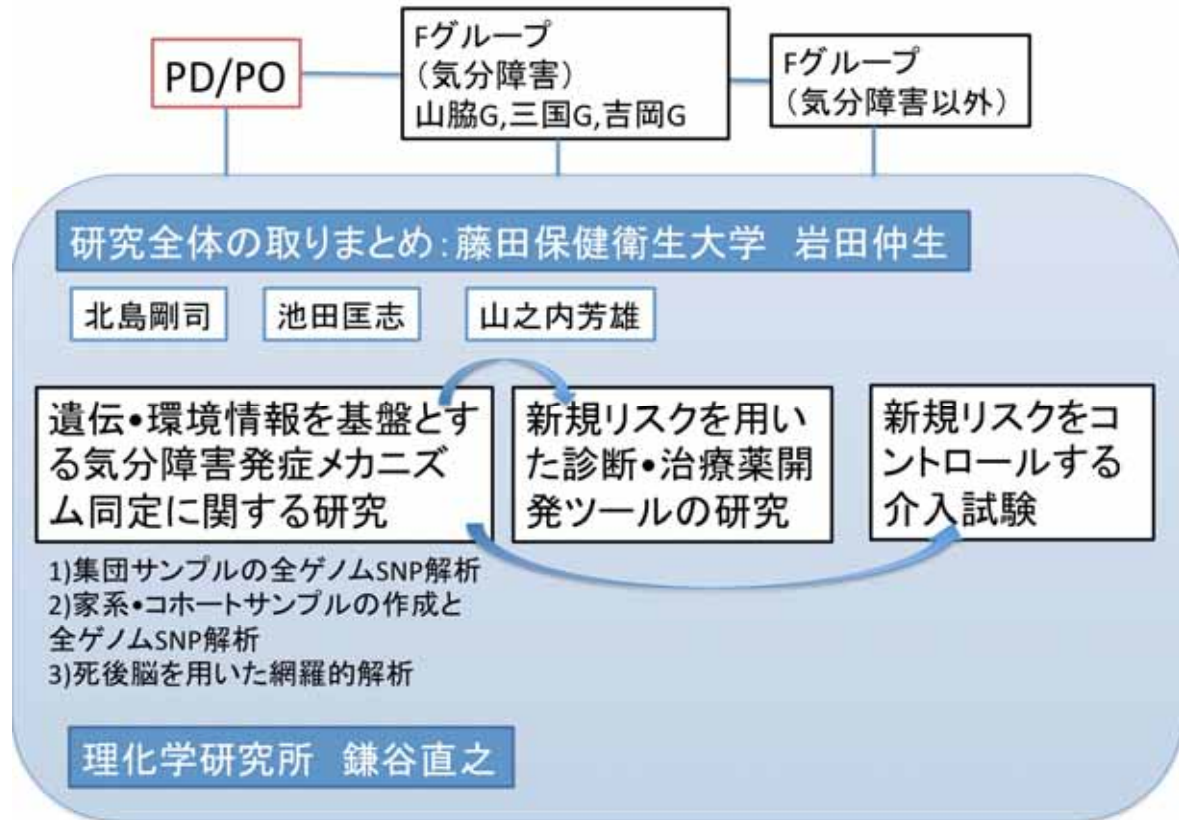
本研究では、ヒトサンプルに特化したアプローチを行うことに主眼をおき、気分障害の発症メカニズムに関連する分子・システムを、新規に同定することを目指す。その際、事前の生物学的仮説を持たないためにバイアスが少なく、且つ網羅的な方法論である全ゲノム SNP 解析を基盤とする。その上で、遺伝環境要因の 統計学的 相互作用の解析を実施し、気分障害に対する特定の遺伝要因と、個別に相互作用する重要な環境要因の同定を目的とする。最終的には、これらの知見から、気分障害の新たな診断法、予防介入法、新規治療薬開発のシーズとしたい。

### 4) 概要

気分障害の中でも、双極性障害と大うつ病性障害は、遺伝率が大きな差がある。従って、両疾患の病態生理同定のためには、異なるアプローチを用いる必要がある。双極性障害に関しては、高い遺伝率を示すことから、症例対照、家系を主体としたサンプルを用い、全ゲノム SNP 解析をメインに行う。一方、大うつ病性障害の発症には、環境要因、とくにストレスが高い割合で関与するため、ストレスフルライフイベントを計測しつつ、遺伝要因を検討する必要がある。従って、本研究では、特に職域でのコホートを観察し、環境要因を加味しながら、全ゲノム SNP 解析を行うことで、双方、あるいはその交互作用を同定する。また、特殊な環境におかれた場合に、うつ病発症リスクが有意に増加する表現型が存在する。代表例はインターフェロン誘発性うつ病、産後うつ病であるが、本研究では、これらのサンプルを収集、全ゲノム SNP 解析を行うことで、うつ病のリスク同定へのもう一つの戦略として実施する。加えて、死後脳の発現やメチル化プロファイルを計測することで、その生物学的意義を補強する。

最終的には、上述の研究結果をふまえた上で、リスクとなりうる遺伝要因、あるいは環境要因を制御する介入試験を実施し、気分障害のリスク低減を図る。

5) 実施体制



藤田保健衛生大学では、主にサンプリング、介入試験を実施する。理化学研究所では、全ゲノム SNP 解析など実験業務を主に担当する。