

2012年2月10日

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

国立精神・神経医療研究センター 功刀浩部長 研究グループが、 血液脳関門で働く P 糖タンパク(ABCB1)の機能低下型遺伝子が 大うつ病性障害の発症リスクと関連することを報告

うつ病はストレスを誘因として発症し、遺伝的要因も関与することが知られています。しかし、ストレスとうつ病発症との間には、未だブラックボックスが多く存在します。P 糖タンパク(ABCB1)は、血液脳関門に発現し数々の薬剤や生体毒素に対する排出ポンプとして機能し、脳を保護しています。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の功刀浩部長、藤井崇研究員らは、P 糖タンパクがストレスホルモンであるグルココルチコイドを基質の一つとすることに着目し、その機能低下型遺伝子がうつ病リスクと関連するかについて検討しました。日本人の「大うつ病性障害」患者 631 人、健常者 1100 人を対象として解析したところ、機能低下型対立遺伝子(アリル)T3435(rs1045642) (注)は患者群に有意に多くみられました。さらに父親と母親双方からこのアリルを受け継いでいる人の頻度も、患者に有意に多くみられました。この遺伝子多型は、これまで抗うつ薬の反応性を規定するのではないかと注目されていましたが、うつ病の発症リスクそのものと関連することを示唆するデータを報告したのは初めてです。この結果が他のサンプルでも再現されれば、うつ病発症の分子メカニズム解明と、その後の治療への応用を切り開く上で、重要な意味を持ちます。

以上の研究成果は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム(課題 E)の一環として、また科学研究費補助金などの助成を受けて行われ、*Journal of Psychiatric Research* 誌にオンライン掲載されました(2012年2月3日)。

【研究の背景】

うつ病は代表的ストレス疾患であり、典型的なうつ病患者ではストレス応答を司る視床下部 下垂体副腎系(HPA系)の機能が亢進していると考えられています(図参照)。生体はストレスを受けると HPA 系が働いて最終的に副腎から血中にストレスホルモンであるグルココルチコイドを放出します。グルココルチコイドはストレスに対処するのに適応的に働きますが、慢性的なストレスによって高濃度が続くと、細胞毒性によって脳にダメージを与え、うつ病を引き起こすと考えられています(図参照)。P 糖タンパクは、グルココルチコイドが血液脳関門から脳に浸透した際、能動的にグルココルチコイドを排出する働きをもっています。そこで、遺伝的要因によって P 糖タンパクの機能が低下している者は、うつ病のリスクが高まるのではないかという仮説を立て、遺伝子関連解析を行いました(図参照)。

【主な研究結果】

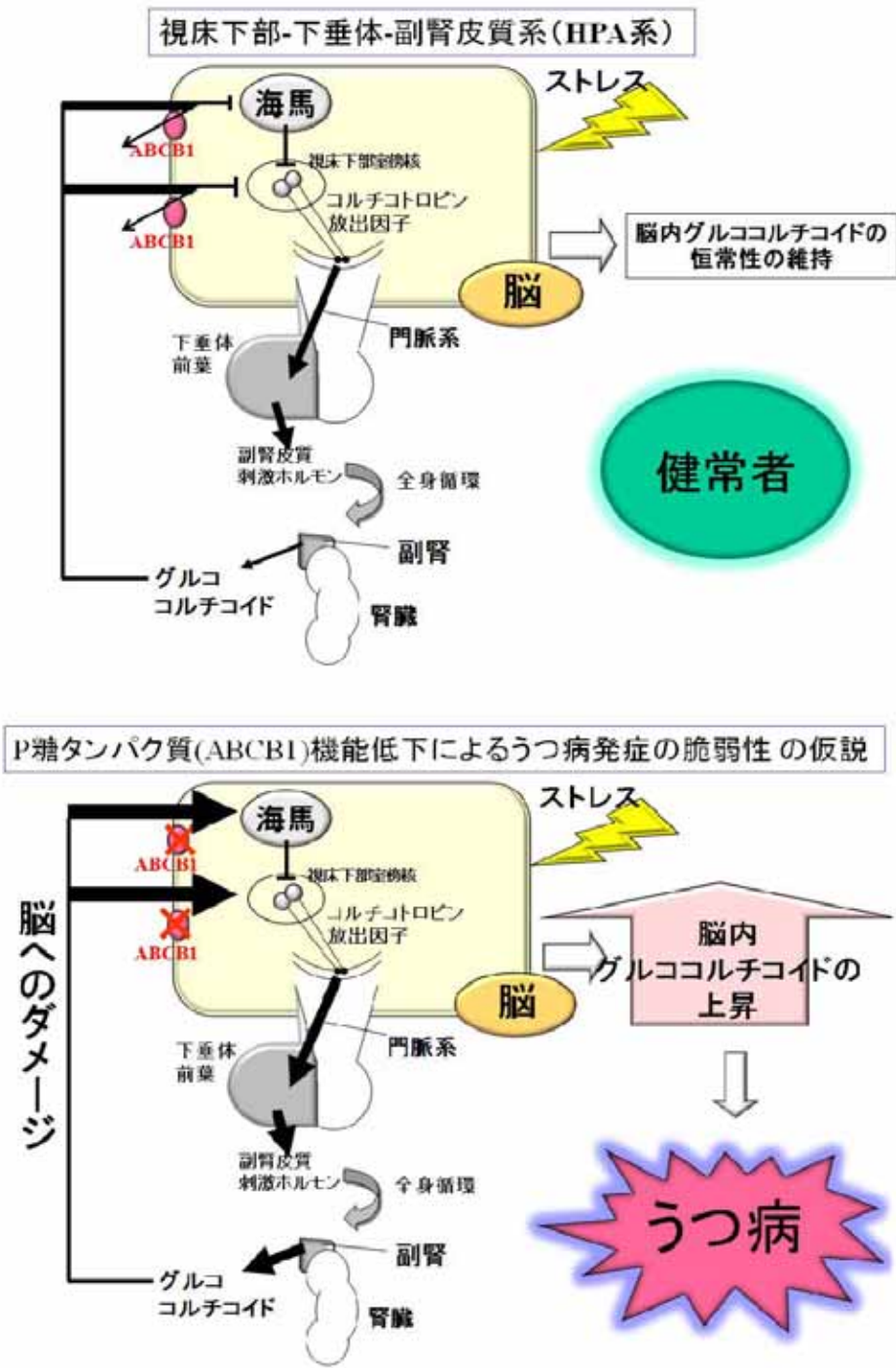
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部の功刀浩部長、藤井崇研究員らは、日本人の患者631人、健常者1100人を対象として、ABCB1遺伝子の機能多型とされる5つの遺伝子多型、A-41G (rs2188524)、T-129C (rs3213619)、C1236T(Gly412Gly: rs1128503)、G2677A/T (Ala893Ser/Thr: rs2032582)、C3435T (Ile1145Ile:rs1045642) を調べました。その結果、T3435機能低下型アリルは、健常者群と比較して患者群に有意に多く見られました($p=0.034$ 、オッズ比1.16)。さらにこのアリルをホモ接合で持つ者の頻度は、患者群において有意に高い結果を得ました($p=0.0062$ 、オッズ比1.43)。他の4つの多型については有意な結果は得られませんでした。以上の結果から、機能低下型アリルT3435が、うつ病発症のリスク要因として働くことが示唆され、遺伝的に規定されたP糖タンパクの機能低下がうつ病のリスクとなるのではないかという仮説が支持されました。

【今後の展開】

機能低下型アリル T3435 は、*Science* 誌の論文[2007 Jan 26;315(5811):525-8.]をはじめとする過去の他の研究室による研究からも、P糖タンパクの遺伝子多型の中でも、最も機能との結びつきが詳しく検討されてきました。今回のこの遺伝子多型によるうつ病発症との有意な関連の報告は初めてであるため、今後、世界の他の研究機関でも追試され確認される必要があります。また、実際に低機能の遺伝子型をもつ者では、HPA系が機能亢進しているかどうかをみる必要があります。これが示されれば、HPA系の抑制を標的とした治療薬の開発を促進させるでしょう。また、ABCB1の機能低下がうつ病リスクと関連するとすれば、グルココルチコイド以外の基質もうつ病の病態に関与する可能性がありますので、そのような分子に注目していくという展開も考えられます。

(注)遺伝子多型 C3435T は、P糖タンパクをコードする ABCB1 遺伝子のエクソン部位にある一塩基置換多型です。この塩基置換はアミノ酸置換を伴いませんが、T3435 は機能低下型アリルとされています。このことは死後脳解析や細胞生物学的解析などから、その発現量や翻訳後のタンパク質の立体フォールディングなどに影響を与えるとして、P糖タンパクの遺伝子多型の中で最もよく確かめられています。この機能低下型アリル T3435 はアジア人、ヨーロッパ人で 30~55%の頻度で現れるとされており、多くの人がもっているリスク因子である可能性があります。

図 ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎系の応答とP糖タンパク



ストレスが加わると、その刺激は大脳辺縁系から視床下部に及び、視床下部からコルチコトロピン放出因子(CRH)が分泌され、それが脳下垂体から副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を分泌させ、さらに副腎皮質から、グルココルチコイドが分泌されるといった一連の反応系が働きます。この一連の、視床下部 脳下垂体 副腎の反応系はHPA系と呼ばれています。グルココルチコイドは全身循環により血液中をめぐり、血液脳関門を超えて脳にたどり着きます。高濃度のグルココルチコイドは脳にダメージを与え、慢性的に高い状態が続くとうつ病を引き起こすと考えられています。P糖タンパク質は、このグルココルチコイドが血液脳関門から脳に浸透した際、能動的に血中に排出させる役割を果たすと考えられています。本研究結果から、P糖タンパク質の機能低下型遺伝子をもつと脳内グルココルチコイドが上昇し、うつ病発症リスクと結びつくというメカニズムが考えられます。

【論文名】

Fujii T, Ota M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Yamamoto N, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H: Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. J Psychiatr Res 2012 [Epub ahead of print]

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

<本発表資料のお問い合わせ先>

功刀 浩 部長

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

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

Tel & Fax : 042-346-1714 (direct)

Email : hkunugi@ncnp.go.jp

<本リリースの発信元>

国立精神・神経医療研究センター

企画医療研究課 (担当: 佐味)

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL : 042-341-2711(内線 2118)

Email : ysami@ncnp.go.jp