

うつ病診断を血液検査所見で補助するー白血球 mRNA 発現と DNA メチル化を利用してー

大森 哲郎 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野

1. イントロダクション INTRODUCTION

誰にでも生じるうつ状態と病的うつ状態

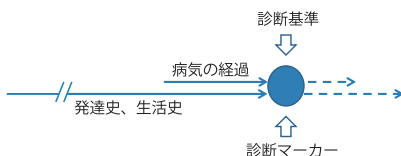
誰にでも生じるうつ状態 心理反応	病的うつ状態 うつ病
- 理由がある	- 理由がないこともある
- わかってもらえる	- わかってもらえない
- 長く続かない	- 長く続く
- 気晴らしはできる	- 気晴らしができない
- 食・性・眠の障害軽度	- 食・性・眠の障害重度
- 身体不調は少ない	- 身体不調を伴うことが多い
- 症状の変動は不定	- 日内変動がみられる
- 自殺を考えることは少ない	- 自殺を考えることが多い
- 薬は効かない	- 薬が効く
- 助ましがうれしい	- 助ましが苦しい

大森哲郎 総合臨床 2010より一部改変

うつ病は、よくある病気でもあり、重篤な病気でもあります。この病気は、心理反応として誰にも生じる悲しみや落胆とは一線を画する病的な状態であり、その状態の背景には脳機能変化が想定されています。しかし、診断は必ずしも簡単ではありません。その理由の一つは客観的な診断指標がないことです。

この研究では、身体にも表れている脳機能変化の微妙な反映を、少量の血液から検出して、それをうつ病の診断指標とすることを目指しています。

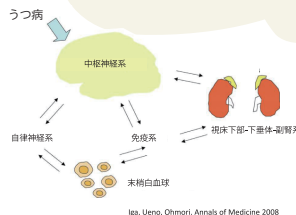
2. この研究の意義



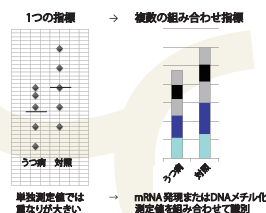
現在の診断方法は、問診と面接所見からうつ病の経過と症状を把握することに要点があります。ここに客観的な補助指標を加えることができれば、診断精度が大きく向上し、的確な診断と適切な治療導入が可能となります。治療効果の判定にも応用できます。

3. 研究方法 METHODS

最新技術を駆使してmRNA発現量とDNAメチル化修飾変化を測定します。工夫したのは、いくつかの測定値を組み合わせることです。一つの指標ではうつ病と対照(健康な人)とに重なりがあることが多いのですが、いくつか組み合わせることによって識別しやすくなります。



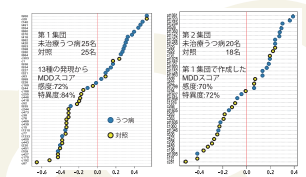
Iga, Ueno, Ohmori. Annals of Medicine 2008



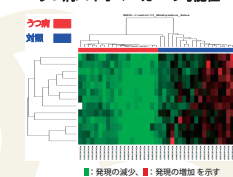
測定サンプルは血液中の白血球です。うつ病の影響は自律神経系、内分泌系、免疫系を通して全身に及ぶので、白血球内のmRNA発現にも影響します。また、遺伝子の配列そのものは全身共通ですし、幼少期の体験が白血球内のメチル化修飾変化に影響することも報告されています。

4. これまでにわかったこと RESULTS

13種のmRNA発現測定を利用したうつ病評価(MDDスコア)

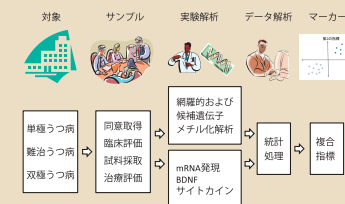


DNAメチル化修飾変化を指標とするうつ病バイオマーカーの可能性



mRNA発現量を利用した指標では、13種の遺伝子のmRNA発現を組み合わせることによって70%程度の感度および特異度で、うつ病を識別できました。別のうつ病集団でも同程度識別できることを確かめました。DNAメチル化修飾変化を利用した指標でも、複数の変化を組み合わせることによって高い精度で識別可能であるというデータを得ています。特許を出願し、論文を投稿中です。

5. 今後の展望 FUTURE



末梢に見られる変化は身体状態の影響を少なからず受けるため、必ずしも中枢と同一とは限りません。しかし、サンプルとなる血液は場所を選ばず採取でき、しかもmRNA発現もメチル化修飾変化も数ml以下の通常採血で測定可能なため、実用化を視野に入れた場合の利点となります。これから多数例での検討を進めて、臨床診断を補助できるレベルまで到達することを目指しています。さらに、mRNA発現を利用した指標とメチル化修飾変化を利用した指標を組み合わせることも考えています。

平成 25、26 年度 厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(精神疾患関係研究分野))により実施しています。