

難治疾患共同研究拠点共同研究終了報告書

平成 25 年 3 月 1 日

東京医科歯科大学難治疾患研究所長 殿

申請者(代表者)

所属機関:福井大学大学院医学系研究科

附属子どもの発達研究センター

職 名:教授

氏 名: 友田明美

下記により、共同研究の終了報告を致します。

記

研究題目	(和)被虐待による神経発達障害に基づく被虐待児のうつ病発症脆弱性に対する分子遺伝学的研究 (英)Molecular genetic study in depressive children due to child maltreatment		
研究領域番号 (研究領域から選択)	2	研究対象番号 (研究対象から選択)	B
研究領域	1. 難治疾患の病因・病態解明に関する基礎・応用研究 2. 難治疾患の診断・治療・予防法の開発に関する基礎・応用研究 3. 難治疾患研究に有用な解析技術・モデル生物の開発に関する基礎・応用研究		
研究対象	A. 悪性腫瘍の共同研究 B. 脳・神経系難治疾患の共同研究 C. 心・血管系難治疾患の共同研究 D. 運動器系難治疾患の共同研究 E. 免疫・感染系難治疾患の共同研究 F. 代謝系難治疾患の共同研究 G. その他の難治疾患の共同研究		
研究期間	平成 22 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日		
研究組織			
氏名	所属機関・部局等	職名	役割分担
友田 明美	熊本大学大学院生命科学研究部	准教授	診断と研究総括
川谷 淳子	熊本大学大学院医学教育部	院生	小児うつ診断・治療
鈴木 華子	熊本大学大学院医学教育部	院生	神経心理学的評価
豊久 大樹	熊本大学大学院医学教育部	院生	神経心理学的評価
斧 真衣	熊本大学大学院医学教育部	院生	血液 DNA 抽出
村松 正明	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教授	遺伝子多型解析
池田 仁子	東京医科歯科大学難治疾患研究所	助教	遺伝子多型解析
難治疾患研究所共同研究対応教員	(共同研究をした教員名を記載) 村松正明 池田仁子		

研究成果

わが国における調査では、小学生の 7.8%、中学生の 22.8%が高い抑うつ状態を示している。小児のうつ病は単独で出現するより不安障害（社会恐怖、強迫性障害、パニック障害）、摂食障害、行為障害などを合併して出現することが多く、心身ともに多大な苦痛を伴う。しかし、子どもの生物・心理・社会学的発達状態を確認して、養育者である母の妊娠・産後におけるうつ病が、児の発達に与える影響を明確化した報告は少ない。本研究では、SSRI のターゲットであるセロトニントランスポーター遺伝子多型（5HTTLPR）、セロトニン受容体遺伝子である HTR2A-1438A/G(rs6311)、うつ病関連遺伝子多型 BDNF66Val/Met(rs6265)および COMT158Val/Met (rs4680) に注目し、(1) 患児の抑うつ症状との関連、(2) 環境要因(家族の逆境性: 母親のうつ病罹患の有無)と発症との関連を検討した。他の精神疾患の合併例や IQ70 未満を除外し、DSM-IV-TR に基づき小児うつ病と診断された患児のうち、インフォームドコンセントにより同意を得られた未投薬の 55 名、健常児童 58 名、および健常成人 100 名の DNA を用いて解析を行った。

BDNF66Val/Met 多型解析の結果、Met/ Met 保持者群の方が Non-Met/ Met 保持者群に比べて SDS うつ得点が有意に低かった。5HTTLPR の遺伝子型と Birlleson (DSRS-C)得点との関連性の検討では、5HTTLPR 遺伝子型の違い(s/s 群 vs. Non-s/s 群)で有意な交互作用がみられ、s/s 群において DSRS-C 得点が有意に高かった ($p < 0.001$)。さらに患者群と健常児群において、環境要因(家族の逆境性)、抑うつ得点や行動尺度得点などの関連を検討した。その結果、CBCL-YSR の内在性得点において、遺伝子多型の主効果とともに、5HTTLPR の遺伝子型と家族の逆境性の交互作用が認められた ($p = 0.04$)。

一連の結果は、遺伝子という生物学的要因と、家庭環境という生育環境要因が直接的に相互作用していることを示唆した。また患者群+健常児群および健常児群において、年齢が高くなるにつれて抑うつ症状が強くなること示唆された(患者群+健常児群, $p = 0.042$, $r = 0.20$; 健常児群, $p = 0.041$, $r = 0.28$)。しかしながら、抗うつ薬の効果と各遺伝子多型の特徴を明らかにするには更なる症例の集積が重要と考えられた。今後、小児うつ病において抗うつ薬の薬理遺伝学的研究にも、養育体験や人的支援などを加味した検討を行い、抗うつ薬反応性における遺伝-環境相互作用の確認が期待される。

利用した難治疾患研究リソース
(○で囲む)

- 1) 疾患バイオリソース
- 2) 疾患モデル動物
- 3) 疾患オミックス

<p>使用した設備・資料・試料等</p>	<p>1) A Serotonin Transporter Polymorphism interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression in childhood. Ono M, et al. (投稿準備中)</p> <p>2) Analysis of COMT gene polymorphism in pediatric cases with ADHD. Yatsuga C, et al. (投稿準備中)pto</p>
----------------------	---

<p>本研究成果に関連する論文発表状況 (本共同研究拠点経費による研究であることが謝辞に明示されている論文には * 印を付けて下さい)</p>

