
気分障害の発現機構に関連する クロノタイプと生体リズム関連遺伝子 の解析

課題番号：13670999

平成13年度～平成15年度科学研究補助金（基盤研究（C）（2））研究成果
報告書

平成16年6月7日

研究代表者 尾関祐二
（滋賀医科大学 医学部 助手）

地球上で生命活動を営むものは、地球上に存在するがゆえに、その自転や公転により生み出される周期からの影響を免れ得ない。規則的な地球の運動は、生物に対してそれら周期に同調した規則的な生命活動を要求し、また生物の側も、その活動の時間的尺度として、自転や公転の周期を利用している。近年の研究活動は、こうして形作られた生体リズムが生命維持活動に必要不可欠であることを明らかにし、生体リズムの生成、維持に関する生体内の仕組みに迫りつつある。

約 24 時間周期で繰り返される人の概日リズムは、生体内部に独自のリズムを発振する時計機構（生物時計）によって調節されていることが明らかとなっている。このシステムは、光視受容系、振動体、出力系の 3 つのコンポーネントから成立していると考えられており、哺乳類においては視交差上核が振動体として考えられている。近年さらに、この振動を引き起こすのに重要な働きをしているいくつかの時計遺伝子が同定された。しかし、末梢臓器において時計遺伝子による産物がリズムを発振しているという報告があるものの、中枢で作られ出されえたリズムが末梢臓器にどのように伝達されているかなどの出力系に関しては、いまだ議論が続いている。

気分障害（うつ病、躁うつ病）は、睡眠障害や気分の日内変動、発症の周期性や季節性などから、古くよりその病因や病態に生体時計の関与が疑われてきた。うつ病のリズム異常論の代表的なものとしては位相前進仮説、位相後退仮説、脱同調仮説、位相不安定仮説、振幅低下仮説が挙げられる。内因性のうつ病は生体リズムが前進しているとする報告が多く、また生体リズムの指標であるメラトニンの夜間分泌が低下していることも報告されている。うつ病の一亜型である季節性感情障害（誘引なく秋から冬にかけて周期的に抑うつが生じる障害で、過眠、過食、体重増加、炭水化物渴望といった特徴を伴う）では生体リズムが後退しているとする報告が多い。このように気分障害では多くの生理学的指標で生体リズムの異常を示す報告が多く提出されており、今後これらに対応する分子生物学的な検索が病因の解明の一助となると考えられる。

こうしたこれまでの報告や仮説をもとに、気分障害の診断方法の変革、治療・予防法の新たな視点の提供を目的として今回の研究が行われた。



研究組織

研究代表者 尾関祐二 (滋賀医科大学 医学部 助手)
研究分担者 大川匡子 (滋賀医科大学 医学部 教授)
研究協力者 椎野弥生 (滋賀医科大学 医学部 研究生)
研究協力者 山田尚登 (滋賀医科大学 医学部 前助教授)

交付決定金額 (配分額)

(金額単位:千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 13 年度	1700	0	1700
平成 14 年度	1100	0	1100
平成 15 年度	800	0	800
総計	3600	0	3600

研究発表

- (1) 学会誌等 Yayoi Shiino et al. Mutation screening of the human period2 gene in bipolar disorder Neuroscience Letters 20 February 2003 82-84
- (2) 学会発表 なし
- (3) 出版物 なし

研究成果による工業所有権の出願・取得状況
なし

研究成果

本研究の研究成果は、すでに発表された以下の論文に記載されている。

本研究の主題である「気分障害の発現機構に関連するクロノタイプと生体リズム関連遺伝子の解析」に関して、ヒト概日リズムの形成に重要な遺伝子である *hper2* 遺伝子の多系を検討している。対象は双極性障害患者 88 名と健常者 127 名であった。結果は否定的なものであり、現状では *hper2* が気分障害に対して何らかの影響を与えている可能性は支持されなかった。しかし、時計遺伝子はまだ多数存在することなどを考え合わせると、本研究の結果は今後も継続する必要があると考えられる。

平成 15 年度では引き続き時計遺伝子とヒト睡眠・覚醒の関係に関しても検索を続けており、引き続き遺伝子多型の検討を行うと同時に、対象患者のクロノタイプ（自然の概日リズムに対してどのような生活習慣を好むかの傾向、朝型・夜型の生活習慣など）を検討し、疾患での偏りが無いかも検討した。実際のクロノタイプの検討には Horne-Osberg の朝型夜型尺度（MEQ）を用いた。対象者としての健常人のデータ収集が先行し、134 名の遺伝子多型の検討、クロノタイプの検討を行った。

我々の得た MEQ 得点は 46.2 ± 8.6 と米国で報告される MEQ 得点と近いものであった。今回検討した時間関連遺伝子は *hper1* であり、10 例の SNP s 検索によって、アミノ酸置換を伴う遺伝子多型をひとつ発見した (c3071g)。しかし分散分析にて検討を行った結果、この遺伝子多型と MEQ 得点とのあいだに関連は見出されなかった。

本研究は、気分障害を対象として新たに我々が見出した遺伝子多型の意味合いを検討することや、他の時計遺伝子に関しても検討を加えるなど、今後の「気分障害のリズム障害仮説」の分子レベルでの研究を進めてゆく上での基礎を形成するものとなっており、今後も継続した検討を予定している。