

周産期うつ病の病型分類と、遺伝的構造・背景因子・予後の解明

大瀬戸恒志

東北大学大学院医学系研究科 分子疫学分野

【研究の背景】

周産期うつ病 (PD) は、妊娠中および産後に発症する抑うつ症状を特徴とする疾患で、女性の約 15~20% が影響を受ける。PD は家族関係や乳児ケアに悪影響を及ぼし、また母親の自殺念慮にまで至ることがある。その病態は大うつ病 (MDD) と類似するが、周産期特有の環境的・生理的要因が加わり、複雑性を増している。これまでの研究では、PD の遺伝率が 54% と推定され、MDD よりも高いことが示唆されている一方で、先行するゲノムワイド関連解析 (GWAS) では PD 特有の遺伝子座を有意に特定することは難航していた。

【目 的】

本研究では PD を抑うつ症状の経時的軌跡に基づいてサブタイプに分類し、それぞれのリスク要因、予後、子どもへの影響、遺伝的構造を包括的に解明することを目指した。

【方 法】

東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査に参加した女性のうち 12,338 名を解析対象とした。妊娠中には Kessler 心理的苦痛尺度 (K6)、産後にはエジンバラ産後うつ病質問票 (EPDS) により、周産期に計 4 回抑うつ症状を評価し、その軌跡に応じて妊娠期 PD、産後早期 PD、産後後期 PD、慢性 PD の 4 つのサブタイプに分類した。まず、リスク要因の探索として、社会経済的要因 (年齢、教育水準、所得)、心理的要因 (妊娠受容度、社会的孤立、神経症傾向)、産科的要因 (妊娠合併症、出産様式) と各サブタイプとの関連を評価した。さらに、母親の抑うつ症状の産後 5 年間の経時的変化と、5 歳時点での子どもの問題行動をサブタイプ毎に比較した。ジェノタイピングは Japonica Array v2 および Japonica Array NEO のいずれかのマイクロアレイを用いて実施された。年齢および上位 10 主成分で調整した一般化線形混合モデルによる GWAS を各マイクロアレイで実施したのち、結果をメタアナリシスした。さらに、参加者に対し MDD および月経前症候群 (PMS) の多遺伝子リスクスコア (PRS) を計算し、PD のサブタイプとの関連を検討した。

【結 果】

1,145 名 (9.3%) が妊娠期 PD、856 名 (6.9%) が産後早期 PD、382 名 (3.1%) が産後後期 PD、1,048 名 (8.5%) が慢性 PD と分類された。リスク要因の解析では、社会的孤立や神経症傾向が全サブタイプに共通する主なリスクとして特定された。一方で、妊娠期 PD と慢性 PD では高齢が保護因子となり、産後早期 PD では低所得が顕著なリスク要因として関連した。産後 5 年までの抑うつ症状の経時的変化を見ると、全サブタイプにおいて症状は緩やかに減少したが、慢性 PD では他のサブタイプよりも高い抑うつ症状が継続した。子どもの行動問題に関する分析では、すべての PD のサブタイプが児の問題行動のリスクであり、特に慢性 PD が 2~3 倍のリスクを引き起こすことが明らかとなった。GWAS では、CBR3-AS1 のイントロン (rs138801403)、PTPRD のイントロン (rs1853229)、CDH12 のイントロン (rs1075046)、RBFOX1 のイントロン (rs4786119)、および LOC100129620 と PLPPR4 の間の遺伝子間領域 (rs56289435) に位置する 5 つの感受性遺伝子座が同定された (図 1)

MDD の PRS は妊娠期、産後早期、および慢性 PD と有意に関連し、PMS の PRS は産後後期 PD と関連していた。

【考 察】

PD は抑うつ症状の軌跡に基づくサブタイプごとに異なる性質を持ち、それぞれ異なるリスク要因、予後、子どもへの影響、遺伝的構造を示すことが明らかになった。慢性 PD が子どもの行動問題に与える影響は特に深刻であり、早期の介入と長期的な支援が母子の健康において重要であることが確認された。遺伝的な病態に関して、PMS の PRS が産後後期 PD と関連していることから、ホルモン動態の役割が示唆された。一方、MDD の PRS は複数のサブタイプで関連があり、PD に共通する遺伝的基盤が存在する可能性が示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、PD のサブタイプ毎のリスク要因、予後、子どもへの影響を包括的に解析した初めての試みである。遺伝的解析だけでなく、リスク要因や児への影響も解析することにより、サブタイプに応じた社会的支援や医療介入の具体的な方向性を示すことができた。なお GWAS の結果は、東北メディカル・メガバンク計画が運営する Web サイトである jMorp (<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/>) からダウンロード可能である。

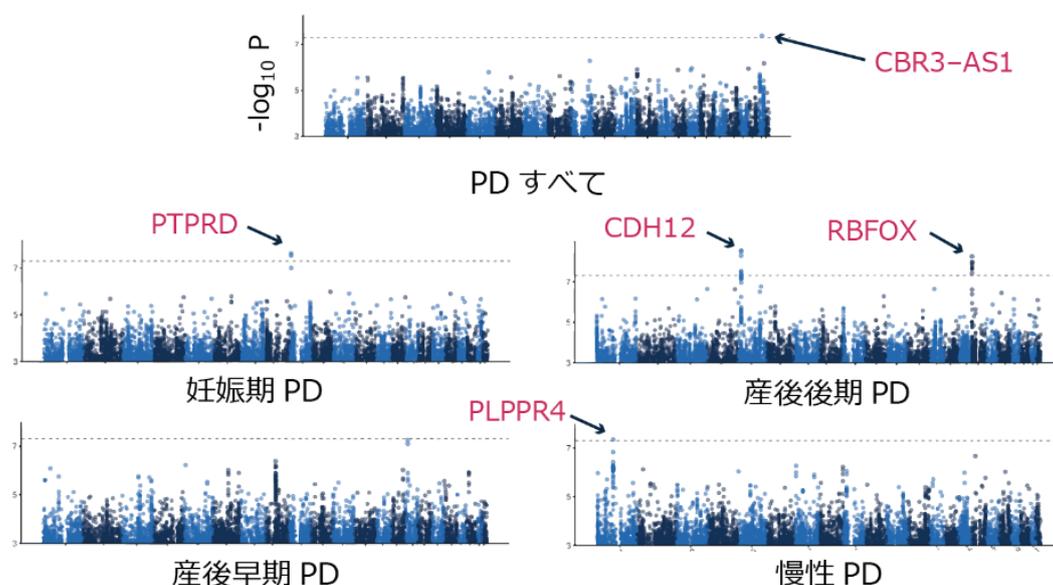


図 1. 各 PD サブタイプに対する GWAS