

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：脳脊髄液サンプルを用いたうつ病バイオマーカーの開発
2. 研究開発代表者：国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第三部 部長 功刀 浩
3. 研究開発の成果

A. 多施設での試料収集体制の整備と質の高い臨床情報の収集

分担研究機関のうち、呉医療センターは倫理委員会承認済であり、佐賀大学、産業医科大学は、27年度中に倫理申請を通過した。さらに、佐賀大学、北海道大学、神戸大学の医師は腰椎穿刺研修を行い、安全且つ極力痛みが軽減された方法を習得した。これまでに国立精神神経医療研究センター764 検体のほか、他の施設の収集により 800 検体以上の検体収集を達成した。さらに、一般雑誌・フリーペーパーへの募集広告掲載を行うなど、被験者募集を強化した。

B. エタノールアミンに着目した解析

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によってさらにN数を増やして検討した(統合失調症 90, 双極性 67, 大うつ 103, 健常者 117, 合計 377 例)。このサンプルにおいてもうつ病患者のエタノールアミン濃度は健常者と比較して有意に低下している結果を得た。なお、未服薬患者と服薬患者との間で差はなく、服薬の影響は考えにくいと思われた。統合失調症や双極性障害でも健常者と比較して低下しており、うつ病に限らず、いわば「エタノールアミン低下型精神疾患」といった1群が疾患横断的に存在する可能性が示唆された。MRI 脳画像所見との関連について検討したところ、エタノールアミン低下はうつ病患者、健常者のいずれにおいても神経ネットワークの低下と関連することが示唆された。動物実験では、うつ様行動の指標となる強制水泳試験における不動時間とラット脳脊髄液中エタノールアミン濃度との間に有意な負の相関がみられ、ヒトで観察された所見と整合性のある結果が得られた。

C. フィブリノーゲン/慢性神経炎症に着目した解析

統合失調症、双極性障害、大うつ病、健常者計 384 例の ELISA による測定を終了し、うつ病は健常者と比較してフィブリノーゲンが上昇しており(健常者の 95 パーセンタイルをカットオフ値にするとうつ病は $p=0.001$, オッズ比 4.8)、他の精神疾患でも健常者と比較してフィブリノーゲンが上昇傾向にあることを見出した。電気痙攣療法前後の脳脊髄液 14 組を用いた測定では治療前に比較して治療後にフィブリノーゲン値が有意に低下した。以上から、一部の精神疾患患者においてフィブリノーゲンの異常高値があることは間違いないと考えられた。動物実験による検討では、マウスの脳室や前頭葉にフィブリノーゲンを注入し、うつ病様行動が生じるか否かについて検討した。脳室内投与ではうつ病様行動は生じなかったが、前頭葉への投与ではうつ病様行動や不安様行動が生じる動物が観察されており、結論を出すには 28 年度以降にさらに詳細な解析を行う必要がある。また、マウス脳脊髄液を採取する方法に習熟した。これは動物モデルによる脳脊髄液マーカーの開発を加速させる成果である。

D. その他の候補分子

研究代表者は、これまでにプロテオーム解析を行い、既に有望な分子候補を多数見出してきた。この中には大うつ病の最有力マーカーであるエタノールアミンやフィブリノーゲン他にもいくつかの有力マーカー候補がある(特に有力なものとして 23 分子を同定)。そこで、今年度にさらに追加サンプルについてプロテオーム解析を行い、バイオマーカーの絞り込みを行った。上記 23 分子のうち、12 分子はうつ病患者と健常者との間に有意差がみられ、その中でもトップヒットの 9 分子を特定した。