

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別診断法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者：橋本 謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター）
3. 研究開発の成果

うつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、わが国で社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。双極性障害のうつ病は、治療抵抗性の大うつ病性障害と誤診されることも多く、過去の（軽）躁病相の特定や高い不安障害との合併率から確定診断されるまでに約8年近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害と言われている。一方、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。これまでの多くの研究から、血液中の脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）濃度は、うつ病患者や双極性障害患者で低下していることが報告されており、多くのメタ解でも証明されている。しかしながら、これまでに使用されたBDNFのELISAキットに使用されているBDNF抗体の特異性により、これまでの値は、成熟型BDNFおよび前駆体proBDNFの合計であることを指摘してきた。新たに成熟型BDNFと前駆体proBDNFを区別して測定できるELISAキットを用いて測定すると、うつ病患者では成熟型BDNFは健常者と比較して有意に低いが、双極性障害患者では有意に高いことを報告した。さらに、proBDNFについては、双極性障害患者では健常者と比較して有意に低下していることを報告した。

本研究の目的は、鑑別診断が難しい大うつ病性障害と双極性障害を、6医療機関（千葉大学、国立精神・神経医療研究センター、浜松医科大学、金沢大学、大阪大学、神戸大学）で採取した血液中の成熟型BDNF濃度および前駆体proBDNF濃度を測定することにより、両疾患の鑑別診断に応用することである。現在のサンプル収集は、健常者285名、大うつ病性障害112名、双極性障害128名であり、施設毎の差はあるが、おおむね目標は達成している。

さらに、千葉大学で所有している健常者および大うつ病性障害患者の血清中アミノ酸を測定したところ、うつ病患者の血清中のD型セリンおよびL型セリン濃度は、健常者より有意に高いことを見出した（表1）。一方、他のアミノ酸（グルタミン酸、グルタミン、

表 1. Serum levels of amino acids and the ratio of amino acids in control subjects and MDD patients

Amino acids	Controls (n=78)	Patients (n = 70)	P values
D-Serine (μM)	0.844 ± 0.029	1.099 ± 0.036	<0.001
L-Serine (μM)	92.07 ± 3.33	110.74 ± 2.80	<0.001
Glycine (μM)	254.33 ± 9.03	240.83 ± 8.76	0.287
Glutamate (μM)	45.67 ± 2.30	47.83 ± 2.68	0.539
Glutamine (μM)	533.89 ± 9.94	548.20 ± 10.09	0.315
Ratio	Controls (n=78)	Patients (n = 70)	P values
L-Serine/Glycine	0.386 ± 0.146	0.483 ± 0.125	<0.001
D-Serine/L-Serine	0.0094 ± 0.0023	0.0102 ± 0.0030	0.078
Glutamine/Glutamate	13.61 ± 5.29	14.11 ± 7.00	0.623

The data show the mean ± SD.

The data were analyzed by Student's t-test.

グリシン)は変化していなかった（表1）。興味深いことに、グリシンに対するL型セリンの比が、患者群で有意に高いことから、グリシンとL型セリンの合成・代謝酵素であるセリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ（SHMT）が変わっている可能性が示唆された。今回の研究成果は、英文原著論文として掲載された。

さらに、スウェーデンとの共同研究として、健常者および双極性障害患者の血清のメタボロミクス解析を実施し、両群で有意な差があった幾つかの代謝物を同定した。