

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム

(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences

研究開発課題名：(日本語) 栄養・生活習慣・炎症に着目したうつ病の発症要因解明と個別化医療技術開発

(英語) Elucidation of the pathogenesis of depression and development of technologies for personalized medicine for the disease by focusing on nutrition, lifestyle, and inflammation

研究開発担当者 (日本語) 東北大学 災害科学国際研究所 災害精神医学分野
教授 富田博秋

所属 役職 氏名：(英語) Department of Disaster Psychiatry, International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University,
Professor, Hiroaki Tomita,

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

東北大学では、うつ病・産後うつ病のリスク要因解明と客観的評価指標カタログ・アルゴリズムの開発に向けて、約 90 万座位のゲノムワイド一塩基多型データを説明変数、性別、年齢、学歴、外的なストレス要因を共変量とした抑うつ状態のリスク予測について、独自に開発する統計的機械学習手法を応用することで、約 0.65 の判別能 (Area Under the Curve : AUC) を得ることに成功した。並行して行った、従来からのアルゴリズムを用いたリスク予測では 0.5 付近の AUC を得るに留まり、独自開発手法による抑うつ状態予測の有用性が示された。また、抑うつ状態と相関する血漿の代謝産物のリスト、産後うつ病の程度と相関する妊娠中のバイオマーカー候補リストの作成を行うとともに、妊娠中の生活習慣・活動モニタリングを行うためのライフログ・アプリケーションの開発を行った。同大学で進める抗炎症性健康食品等によるうつ病・産後うつ病治療技術の開発に向けた前臨床研究として、マイクログリア由来細胞の炎症反応抑制効果を指標として、5 つの健康食品の中樞神経系抗

炎症作用物質候補としてのスクリーニングを行い、うち1つで顕著な抗炎症効果を確認した。また、候補健康食品のモデルマウスにおけるうつ様行動改善効果、脳内抗炎症効果を検証するための条件検討を行い、マウスの行動と脳内ミクログリアのサイトカイン産生を指標とする前臨床実験系を確立した。

国立精神・神経医療研究センターでは、31名の精神疾患患者と43名の健常対照群を対象に腸内環境に関する検査を行うとともに、便試料を採取し腸内細菌の分布を測定した結果、精神疾患患者では健常者より腸漏洩症候群が高頻度に見られるという予備的結果を得た。また、ほぼ同数の被験者について食生活習慣と血液の栄養学的検査を行い、既に収集されていた被験者のデータと合わせて解析した結果、葉酸欠乏がうつ病のリスク因子になることが確認された。また、双極性障害ではn-3系多価不飽和脂肪酸が低値、n-6系多価不飽和脂肪酸が高値と両者のバランスがリスク要因になることを見出した。上記被験者の一部では血液、脳脊髄液を抑うつ、不眠等の尺度とともに収集し、バイオリソースを構築した。一方、マウスのうつ病モデルとして慢性拘束ストレスマウスの行動評価を体系的に行い、マウスの系統によって行動異常の表現型が異なることを見出し、また、脳内グルココルチコイド受容体等の脳内分子変化を特定した。また、ストレス負荷により脳血液関門の脆弱化を示唆する予備的結果を得るとともに、バリア機能を担う分子の遺伝子改変マウスの行動薬理学的実験系を確立した。更に、食餌からの葉酸摂取を2か月間制限することでうつ様行動の発現を呈する葉酸欠乏モデルを樹立した。

藤田保健衛生大学では、中間表現型の探索を起点とした機序の解明として、うつ関連病態モデルマウス候補から脳組織や脳脊髄液・血液などの採取し、その一部において、炎症関連遺伝子の発現変化、pHの低下、過剰成熟状態などの脳内の異常を特定した。また、GCaMP6fを用いたin vivoカルシウムイメージング系を確立し、モデルマウスや抗うつ薬投与マウスのin vivoでの神経活動解析の実験系を確立した。モデルマウスの開発と応用研究としては、うつ関連病態モデルマウスの候補（SERT KOマウス、GR過剰発現マウス等）の系統を入手し繁殖を開始し、そのうちSERT KOではうつ様行動の顕著な亢進を確認した。マウス系統や負荷する刺激を検討し、産後うつモデルの作製を進め、産後のうつ様行動が増加する実験系を見出した。また、生物学的発症リスク推定技術の開発としては、SERT KOマウスの解析を先行して用い、腸内フローラ解析により腸内細菌叢に変化がみられることを明らかにしたほか、オミクス解析のための脳組織、脳脊髄液の採取を進めた。自由課題遂行中のモデルマウスの海馬歯状回からin vivoで神経活動データを取得し、マウスの行動の状態を、機械学習を用い数的に推定することに成功した。

英文

The Tohoku University group utilized genome-wide single nucleotide polymorphism information (0.9 million loci) along with gender, age, educational background, and exposures to major environmental stressor as covariates, and applied an original machine learning algorithm along with preexisting algorithms. While AUC (area under the curve)s given by the preexisting algorithms were around 0.5, our original algorithm provided an AUC as high as around 0.65. A list of candidate plasma biomarkers for depressive states based on metabolome analyses, and a list of plasma biomarkers during pregnancy to predict postpartum depression were also constructed. An application for self-monitoring of life-style and mood during pregnancy and after delivery was developed. As preclinical studies to identify supplements with anti-inflammatory and depressant effects, Tohoku

University found out a potential anti-inflammatory agent, which suppresses microglial inflammatory cytokine production, by screening 5 candidate supplements.

A preclinical screening system utilizing a mouse model with chronic restraint stress based on evaluations of behavior and microglial cytokine productions was developed.

The National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) group collected intestinal environment data from 31 psychiatric patients and 43 controls, and identified high frequency of intestinal leakage among the patient group. Dietary habitat data and blood examination of the subjects also indicated folic acid deficiency as a risk factor of depression. In addition, Low n-3/ high 6-n polyunsaturated fatty acid concentrations were indicated as a risk factor of bipolar disorder. For majority of the abovementioned subjects, blood and cerebrospinal fluid samples along with clinical information were also accumulated as bioresource. The NCNP group also examined effects of chronic restraint stress on depression-like behavior by applying multiple behavioral tests, and observed strain-specific behavioral abnormalities. In these animals, alterations in molecular profiling of the brain, such as reduced expression of cerebral glucocorticoid receptor, were observed. Preliminary evidence also indicated disruption of blood brain barrier (BBB) resulting from restraint stress. Furthermore, a preclinical research system utilizing pharmaco-behavioral analyses on a transgenic mouse of a molecule involved in the barrier functions was established.

The Fujita Health University group collected brain tissues, cerebrospinal fluid, and blood from mouse models for depression-related pathogenesis, and identified altered expression pattern of inflammation-relevant genes, reduced pH, and hyper-maturation in part of the specimens. *In vivo* calcium imaging system utilizing GCaMP6f was established to evaluate neuronal activities of alive depression-model mice and effects of chronic treatments of anti-depressants. The group also started to breed depression-model mice including serotonin transporter knockout mice (SERT-KO) and glucocorticoid receptor-overexpressing mice, and validated behavioral patterns of the mice. The group has also been developing mouse models of postpartum depression. An alteration in intestinal flora profile was observed in SERT-KO mice, and cerebrospinal fluid samples were collected from depression model mice to be applied to omics analyses. The group established a method to estimate behaviors of mice by applying machine learning for decoding neuronal activity patterns of hippocampal dentate gyrus in free-moving mice.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 3 件）

1. Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Miyakawa T, Matsumura R, Yokota Y, Ishida I, Matsuo J, Noda T, Yoshida S, Teraishi T, Hori H, Ota M, Kunugi H. Cerebrospinal fluid neural cell adhesion molecule levels and their correlation with clinical variables in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Feb 24;76:12-18.
2. Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K, Akiyama M, Ashikawa K, Kashiwase K, Tokunaga K, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Kawase K, Kitajima T, Matsuo K, Itokawa M,

- Someya T, Inada T, Hashimoto R, Inoue T, Akiyama K, Tanii H, Arai H, Kanba S, Ozaki N, Kusumi I, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and transpopulation polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2017 Jan 24. [Epub ahead of print]
3. Setoyama D, Kato TA, Hashimoto R, Kunugi H, Hattori K, Hayakawa K, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Kaneko S, Yoshida S, Goto Y, Yasuda Y, Yamamori H, Ohgidani M, Sagata N, Miura D, Kang D, Kanba S. Plasma metabolites predict severity of depression and suicidal ideation in psychiatric patients—a multicenter pilot analysis. *PLoS One*. 2016 Dec 16;11(12):e0165267.
 4. 功刀浩：うつ病と腸脳連関. *Brain and Nerve 特集 脳とフローラ*, 68(6): 641-646, 2016年6月
 5. 岩田仲生、岡本泰昌、功刀浩、加藤隆弘： Round Table Discussion うつ病概念を再考する. *精神科臨床 Legato(レガート)*, 2(4): 168-176, 2016年10月
 6. 寺石俊也、功刀浩：キヌレニン経路. *分子精神医学*, 16 (4) : 47-49、2016年10月

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 口頭・招待講演, 富田博秋, Multi-Faceted Researches into Mental Health Problems after the Great East Japan Earthquake – Towards Development of Precision Medicine for Affected Communities. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium on Advances in Biomedical Research and Disease. Sendai. 2017/2/17.国内.
2. 口頭・招待講演, 宮川剛, Endophenotype in the brain: A key concept for understanding the relationships between genes and behavior. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium on Advances in Biomedical Research and Disease. Sendai. 2017/2/17.国内.
3. 口頭・招待講演, 宮川剛, 「精神疾患理解におけるモデルマウスの有用性—脳内中間表現型を介した研究戦略—」 心身障害者コロニー発達障害研究所公開セミナー2016. Kasugai. 2016/12/22. 国内.
4. 口頭・招待講演, 宮川剛, 「遺伝子改変マウスの網羅的行動解析 - どのように行い、何がわかるのか - 」 天然薬物研究方法論アカデミー 第19回岡崎シンポジウム. Okazaki. 2016/10/14. 国内.
5. 口頭・招待講演, 富田博秋, Neuroinflammation and mental disorders. HeKKSaGOn – German-Japanese University Network 5th Japanese-German University Presidents’ Conference, Japanese-German Neuroscience Research Network Focusing on Psychosis, Affective Disorders and Related Traits. Karlsruhe. 2016/9/30 .国外.
6. 口頭・招待講演, 宮川剛, Molecular evidences in psychiatric disorders. The 19th Korean Society for Brain and Neural Science Annual Meeting. Seoul. 2016/9/28 .国外.
7. 口頭・招待講演, 功刀浩：うつ病や関連疾患における腸内細菌の役割. シンポジウム「情動行動における口腔・腸—脳連関の重要性」第94回日本生理学会大会, 浜松, 2017年3月28日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 『脳の神秘を探ってみよう』朝日新聞出版書籍, 宮川剛, テルモ科学技術振興財団ウェブサイト掲載記事の書籍化, 2017/3/21.
2. 「災害メンタルヘルス 最近の動向と今後の展望」富田博秋, 聖マリアンナ医科大学病院本館 3F 大講堂, 多摩田園臨床精神医学研究会, 2017/1/20
3. 「ネズミで探る?!遺伝子のヒミツ〜新藤プロジェクト&宮川プロジェクト」宮川剛, 日本科学未来館 5階 コ・スタジオ, 2016/9/3, 10/1, 11/19, 12/3, 12/17(上記イベント後), 2/4, 2/18, 3/4, 3/18 (計9回).
4. 「遺伝子と精神疾患の関係」宮川剛, 日本科学未来館 5階 コ・スタジオ, 2016/12/17, 30.
5. 「遺伝子・脳・こころ - マウスの研究からわかったこと - 」宮川剛, 異業種企業家 (応用脳科学コンソーシアム会員) ワテラスコモン, 2016/11/30.
6. 「ネズミで探る?!遺伝子のヒミツ〜新藤プロジェクト&宮川プロジェクト」宮川剛, 日本科学未来館 5階 コ・スタジオ, 2016/10/29,10/30.
7. 「こころの健康づくりのために-健康調査から見えてくること-」富田博秋, 登米市・祝祭劇場, ToMMo コホート調査結果報告会, 2016/8/24
8. 「メンタルヘルスと脳科学」富田博秋, 東北大学医学部 6号館, 東北大学医学部オープンキャンパス 2016/世界脳週間 2016 行事, 2016/7/27
9. 「ストレスと脳内の微小な炎症〜精神疾患病態改善法の開発に向けて〜」富田博秋, 品川区・スクエア荏原, 2016 年度年輪の会講演会, 2016/6/19
10. 「脳内炎症を標的とした精神疾患の克服」富田博秋, 宮城県精神医療センター会議室, 第12回実践的 Evidence-based Psychiatry 研修会, 2016/4/21
11. 「こころに効く栄養のススメ」功刀浩, 埼玉県日高市こころの健康づくり講演会、埼玉県日高市、2017/2/22
12. 「こころの病気に効く食事と運動」功刀浩, 世田谷さくら会家族教室、東京都世田谷区、2017/2/18
13. 「知っておきたいうつ病と食事・運動の関係〜回復を助ける生活習慣とは〜」功刀浩, 練馬区保健相談所精神講演会、練馬区、東京、2017/2/6
14. 「リカバリーに役立つ生活習慣〜食事と運動で認知機能改善〜」功刀浩, むさしの会勉強会、国立精神・神経医療研究センター、東京、2017/1/28
15. 「認知症予防のための食生活習慣」功刀浩, 平成28年度東京都特別区専門研修「栄養士」、特別区職員研修所、秋葉原、東京、2017/1/20
16. 「脳とこころに効く栄養学」功刀浩, 第49回東京女子医科大学 神経懇話会、東京女子医大講堂、2017/1/17
17. 「こころを元気にする食生活」功刀浩, 足立区こころといのちの講演会、足立区東部保健センター、東京、2017/1/16
18. 「こころの健康に良い生活習慣 (食事・運動・睡眠) とは」功刀浩, 埼玉県西部地域保健所合同研修会、埼玉県川越市、2016/12/19
19. 「精神栄養学〜うつにならないための食生活〜」功刀浩, 大阪府特別給食講演会Ⅱ、枚方市市民会館、大阪府枚方市、2016/12/7

20. 「元気な心を保つための食生活と腸内環境作り」功刀浩, 風間新聞店創業80周年記念健康セミナー、掛川市生涯学習センター、静岡県掛川、2016/11/19
21. 「こころの健康と栄養～こころを元気にするための食事や運動について考えよう～」功刀浩, 富山市精神保健福祉講演会、富山、2016年11月12日
22. 「リハビリをめざす食生活と運動」功刀浩, さいたま市障害者社会参加推進事業講演会、浦和、2016/10/23
23. 「うつ病の予防・治療のための食生活と栄養」功刀浩, 第24回脳の世紀シンポジウム、東京、2016/9/14
24. 「メンタルヘルスと食事（栄養）について」功刀浩, 福井県精神保健福祉協会特別講演会@福井県社会福祉センター、福井、2016/7/11
25. 「精神疾患と生活習慣病～食と運動からのアプローチ～」功刀浩, 練馬区ウォーキングマップ活用講演会、東京、2016/5/30

(4) 特許出願

該当なし