

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) 障害者対策総合研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Comprehensive Research for Persons with Disabilities
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Development of cerebrospinal fluid biomarkers in depression
- 研究開発担当者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部
部長 功刀浩
- 所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Kunugi, Director at the Department of Mental Disorder Research,
National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and
Psychiatry
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 脳脊髄液の収集体制の構築、フィブリノーゲン等トップ候補分子の大規模
検体解析
- 開発課題名： (英語) Development of CSF research resource network for psychiatric disorders;
Validation of top-candidate molecules using larger sample size.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病三部室長 服部功太郎
- 所属 役職 氏名： (英語) Kotaro Hattori, Section chief at the Department of Mental Disorder
Research, National Institute of Neuroscience, National Center of
Neurology and Psychiatry
- 分担研究 (日本語) 脳脊髄液サンプル収集とうつ病バイオマーカー候補分子の予備的検討
- 開発課題名： (英語) A preliminary study of candidate biomarker using cerebrospinal fluid of
depression
- 研究開発分担者 (日本語) 竹林 実 国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 精神科・臨床
研究部 科長・副部長

所属 役職 氏名： (英 語) Minoru Takebayashi Chief/Deputy director, Department of Psychiatry/Institute for Clinical Research, National Hospital Organization Kure Medical Center ・ Chugoku Cancer Center

分担研究 (日本語) うつ病等脳脊髄液の収集とバイオマーカー候補分子の予備的検討
開発課題名： (英 語) Preliminary study on the collection of the cerebrospinal fluid and biomarker candidate molecules with depression patients

研究開発分担者 (日本語) 佐賀大学医学部精神医学講座 教授 門司 晃
所属 役職 氏名： (英 語) Akira Monji, Professor at the Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University

分担研究 (日本語) うつ病患者の臨床症状評価とサンプル収集
開発課題名： (英 語) Sampling of cerebrospinal fluid in major depression
研究開発分担者 (日本語) 産業医科大学医学部精神医学 教授 吉村玲児
所属 役職 氏名： (英 語) Reiji Yoshimura, Professor at the Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health

分担研究 (日本語) 被験者の精神医学的評価と脳脊髄液サンプル収集
開発課題名： (英 語) Psychiatric clinical evaluation for patients with depression and obtaining samples of their CSF
研究開発分担者 (日本語) 中川 伸、北海道大学大学院医学研究院精神医学教室、准教授
所属 役職 氏名： (英 語) Shin Nakagawa, Associate professor at the Department of Psychiatry, Hokkaido Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) うつ病患者の臨床評価と脳脊髄液サンプル収集
開発課題名： (英 語) Clinical assessment and collection of central spinal fluid with patients of major depression
研究開発分担者 (日本語) 神戸大学大学院医学研究科精神医学分野准教授 菱本明豊
所属 役職 氏名： (英 語) Akitoyo Hishimoto, Associate Professor at the Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine

II. 成果の概要 (総括研究報告)

<和文>

I. 脳脊髄液の収集体制の構築

国立精神・神経医療研究センター(功刀、服部ら)が中心となり、脳脊髄液サンプル収集体制の構築を行った。今年度は北海道大学、産業医科大学、神戸大学の各医師の研修を受け入れ、腰椎穿刺や髄液の処理・管理についてトレーニングを行った。採取プロトコルをより簡易に分かりやすくし標準化も進めた。

NCNP 内では今年度新たに 166 検体収集し、累計 937 検体となった。呉医療センター・中国がんセン

ター（竹林ら）では精神疾患の脳脊髄液累計 50 例、コントロールとして用いる神経内科の検体 150 例を収集した。産業医科大学、佐賀大学、北海道大学でも被験者の脳脊髄液採取に着手した。

II. フィブリノーゲン、エタノールアミンの大規模検体解析

国立精神・神経医療研究センターのグループは、精神疾患、健常者計 384 例の脳脊髄液についてフィブリノーゲン濃度を ELISA によって測定した。その結果、うつ病、統合失調症、双極性障害のいずれの群も異常亢進（健常対照群の平均値+2SD 以上）の頻度が有意に高かった。うつ病の非寛解群は寛解群よりも脳脊髄液中フィブリノーゲン濃度が高く、うつ病患者の電気痙攣療法(ECT)前後で比較したところ、フィブリノーゲンは ECT 前に比べ ECT 後に有意に減少しており、状態依存性が認められた。同グループはエタノールアミンに関して HPLC を用いて多検体解析を行った。その結果、やはり疾患横断的な減少が認められ、状態依存性が認められた。また、脳脊髄液中のドーパミン代謝産物（ホモバニリン酸）がうつ病の状態依存性マーカーとなる可能性を明らかにし、エタノールアミンはホモバニリン酸と強い相関があることを確認した。以上から、脳脊髄液中のフィブリノーゲンの異常高値、エタノールアミンの低下がうつ病を含めた精神疾患のバイオマーカーとなる可能性を強く支持するエビデンスを得た。

III. 動物実験

国立精神・神経医療研究センターのグループは、マウスにおいてフィブリノーゲンを脳室内投与や脳実質内投与することによってうつ様行動が出現するか否かについて検討した。結論は来年度に得られる予定である。フィブリノーゲンの静脈投与では、脳内の炎症性変化が観察された。エタノールアミンが内因性カンナビノイドの材料になることから、内因性カンナビノイド代謝酵素のひとつである脂肪酸アミド水解酵素の阻害剤と活性化剤を投与し、不安・うつ様行動に対する効果についてラットを用いた検討を行った。

<英文>

I. Cerebrospinal fluid (CSF) sample collection

National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) (Drs. Kunugi and Hattori) played a central role to establish the CSF sample collection system. In this year, researchers from Hokkaido University, University of Occupational and Environmental Health, and Kobe University were trained on lumbar puncture and subsequent sample processing in the NCNP. We made a standardized lumbar puncture protocol and a simple user-friendly pamphlet to illustrate the protocol.

In NCNP, 166 CSF samples were collected (937 samples in total). The NHO Kure Medical Center (NHOKMC)(Dr. Takebayashi) collected approximately 50 samples from psychiatric patients and 150 from neurological patients for control. University of Occupational and Environmental Health, Saga University and Hokkaido University started to collect CSF samples.

II. Measurement of fibrinogen and ethanolamine in a large number of psychiatric subjects

The NCNP group measured CSF fibrinogen levels in 384 subjects by ELISA. They found that patients with depressive disorder, those with schizophrenia, and those with bipolar disorder all showed a significantly increased rate of individuals who showed abnormally increased fibrinogen levels (i.e., more than mean + 2SD in controls). Depressed patients showed higher fibrinogen levels

than remitted patients. Fibrinogen levels were higher before electric convulsive treatment (ECT) than those after the treatment in patients with depression, indicating that fibrinogen levels are state-dependent. CSF ethanolamine levels were also examined in the large number of subjects by using high performance liquid chromatography (HPLC) by the NCNP group. Again, reduced levels were observed in all psychiatric disorders compared to controls, and state-dependency was found. In addition, CSF ethanolamine levels showed a strong correlation with CSF homovanillic acid (HVA) levels which have also been found to be a state-dependent marker for depressive disorder. These results provide convincing evidence for abnormally increased fibrinogen levels and reduced ethanolamine levels in CSF as a biomarker for psychiatric disorders including depression.

III. Animal experiments

The NCNP group examined whether intracranial injection of fibrinogen into brain parenchyma or ventricle induces depression-like behaviors in mice. The conclusion of this experiment will come out in the next year. They injected fibrinogen intravenously and found that inflammatory changes occurred in the brain. Since ethanolamine is a precursor for endocannabinoids, they examined the effect of an antagonist and an agonist of the fatty acid amide hydrolase, an enzyme that metabolizes endocannabinoids, on anxiety and depression-like behaviors in rats.

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 1 件、国際誌 7 件)

1. Yoon HS, Hattori K, Ogawa S, Sasayama D, Ota M, Teraishi T, Kunugi H: Relationships of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with clinical variables in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, in press
2. 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, 76, 12-18
3. Sasayama D, Hattori K, Ogawa S, Yokota Y, Matsumura R, Teraishi T, Hori H, Ota M, Yoshida S, Kunugi H: Genome-wide quantitative trait loci mapping of the human cerebrospinal fluid proteome. *Hum Mol Genet*, 2016
4. Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H, Igata R, Konishi Y. Influence of fluvoxamine on plasma interleukin-6 or clinical improvement in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Feb 14;13:437-441.
5. Yoshimura R, *Katsuki A, Atake K, Hori H, Igata R, and Konishi Y*. Plasma Levels of 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol and Relapse of Major Depressive Episode after Treatment with Milnacipran: One-Year Follow-Up Study *J Depress Anxiety* 2016, S1-024

6. Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H, Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level, Plasma 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol Level in Major Depressed Patients with Paroxetine Monotherapy *J Depress Anxiety* 2016, 5: 234
7. 竹林 実, バイオマーカーによるうつ病診療の可能性, エスシタロプラムのすべて 小山 司 (監修) 樋口輝彦、平安良雄 (編集) pp31-37, 先端医学社, 東京, 2016
8. Shibasaki C, Takebayashi M, Itagaki K, Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Yamawaki S. Altered serum levels of matrix metalloproteinase-2, -9 in response to electroconvulsive therapy for mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 19, 2016 pii: pyw019. doi: 10.1093/ijnp/pyw019

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Hattori K: Altered protein patterns in cerebrospinal fluid of psychiatric disorders. 口頭、30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Seoul, 7.3, 2016 国外
2. 服部功太郎、篠山大明、太田深秀、宮川友子、横田悠季、松村亮、秀瀬真輔、朽木友紀恵、吉田寿美子、功刀浩: うつ病の脳脊髄液バイオマーカーの開発、口頭、第13回日本うつ病学会総会、名古屋、2016/8/5, 国内.
3. Hattori K, Sasayama D, Hidese S, Miyakawa T, Ota M, Hori H, Yoshida S, Goto Y, Kunugi H: Increased cerebrospinal fluid fibrinogen in major depressive disorder; reconfirmed in larger sample size. ポスター、29th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, Vienna, 2016/9/19, 国外.
4. Ogawa S, Hattori K, Higuchi T, Hori H, Kunugi H, Matsumura R, Matsuo J, Motohashi N, Noda T, Ohashi Y, Ota M, Sasayama D, Sato H, Teraishi T, Tokota Y, Yoshida S: Reduced cerebrospinal fluid ethanalamine concentration in major depressive disorder. Poster, 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Seoul, 2016/7/3 国外.
5. Yoon Hyung Shin, Hattori K, Kunugi H, Ogawa S, Ota M, Sasayama D, Teraishi T: Altered balance between monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid with major depressive disorder. Poster, 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Seoul, 2016/7/3 国外.
6. うつ病における脳脊髄液 fibrinogen 亢進：精神疾患 384 症例を用いた検証、口頭、服部功太郎、太田深秀、篠山大明、宮川友子、横田悠季、松村亮、吉田寿美子、功刀浩、第 38 回日本生物学的精神医学会 第 59 回日本神経化学会大会、福岡、2016/9/9、国内.
7. Yoshimura R. Plasma Levels of 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol and the response to antidepressants. 29th ECNP Congress, Vienna, 2016. 国外
8. 吉村玲児. Response precision for escitalopram. 第 13 回日本うつ病学会、名古屋、2016、国内
9. 吉村玲児. 大うつ病患者でのパロキセチン単剤治療と血中 BDNF, MHPG 濃度. 第 26 回日本臨床精神薬理学会、大分、2016 国内
10. 竹林 実: 抗うつ薬および電気けいれん療法のアストロサイトへの作用からみた気分障害の治療戦略. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会 ソウル、2016/7/3-5 国外.

11. 竹林 実, 岡田麻美, 柴崎千代, 板垣 圭, 梶谷直人, 安部裕美, 宮野加奈子, 中島一恵, 森岡徳光, 上園保仁, グリアから謎解く精神疾患のトランスレーショナルリサーチ研究 ～気分障害とアストロサイトの観点から～, 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学学会大会 合同大会 2016/9/8-10, 福岡, 国内.
12. 板垣圭, 大盛航, 梶谷直人, 安部裕美, 岡田麻美, 服部功太郎, 功刀浩, 竹林実: うつ病患者における血清および脳脊髄液中の Autotaxin 濃度に関する予備的研究. 躁うつ病の薬理と生化学研究懇話会、山口、2016/11/4-5, 国内.
13. 小川 眞太朗, 服部功太郎, 太田深秀, 篠山大明, 功刀浩: 精神疾患マーカーとしての脳脊髄液中エタノールアミン. 第 35 回躁うつ病の薬理と生化学研究懇話会、山口、2016/11/5 国内.
14. Itagaki K, Shibasaki C, Oga K, Omori W, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Takebayashi M; Serum levels of autotaxin in major depressive disorders and schizophrenia: a pilot study. 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, November, 2016 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

功刀浩: バイオマーカー. こころの元気+plus, 10(4):22-23、2016年4月
(精神疾患患者を会員とする NPO 法人の雑誌への投稿)

(4) 特許出願

なし。