

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09832

研究課題名(和文) うつ病の生物学的鑑別診断補助検査法の開発

研究課題名(英文) Development of supplementary laboratory test for the differential diagnosis of depression

研究代表者

松尾 幸治 (MATSUO, Koji)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00292912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：MRI脳画像および血液から得られた遺伝子を用いて、うつ病、双極性障害の鑑別可能なバイオマーカーの発見をするためにいくつかの研究を行った。その結果、うつ病患者は、前頭葉のいくつかの部位、側頭部の一部の灰白質体積や白質走行の異常が見られた。また前頭葉の一部はうつ病と双極性障害で異なっていた。また、うつ病ではいくつかの遺伝子発現が低下し、それはうつ様モデルマウスでもみられた。これらの所見は、うつ病および双極性障害の鑑別の潜在的バイオマーカーになりえることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined biological marker for the differential diagnosis of depression and bipolar disorder using MR imaging and gene expression. We found that patients with depression showed abnormal gray matter volume and white matter integrity of frontal and temporal regions. Patients with depression demonstrated abnormal gene expressions, which were observed in depression-like mice. These findings are suggested to be potentially biomarker for the differential diagnosis of depression and bipolar disorder.

研究分野：精神医学

キーワード：神経画像 MRI 遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

わが国におけるうつ病や自殺の社会的損失は約2兆6700億円と見積もられている(2009年厚生労働省報告)ことから、うつ病の早期診断早期治療は喫緊の社会的問題である。一方、うつ病の診断は容易ではなく、心理的ストレスによるうつ状態から生物学的背景をもつ双極性障害のうつ状態(以下双極性うつ病)まで幅広く、その鑑別診断が問題となることも少なくない。その理由として、現在は主観的訴えの症状のみの組み合わせでうつ病診断がされており、特に、うつ病と双極性うつ病では、うつ病エピソードの診断基準が同一であることが問題となっている。双極性うつ病患者の60%が最初にうつ病と誤診されたり、クリニック等で双極性障害と診断された40%の患者が厳密な構造面接を行うと実うつ病だったりなど、両者の過小診断過剰診断が国際的な臨床上的問題となっている。国際双極性障害学会は両者の鑑別のためのガイドラインを示しているが症状や臨床背景など、生物学的な指標は用いられていない。最近になって鑑別のための脳構造画像を用いた論文が報告された程度であり、いまだエビデンスは乏しい。

これまでわれわれは、うつ病、双極性障害の生物学的病態解明のため、分子生物学的手法により血液から遺伝子発現の差異や脳画像研究により病態に関与する脳部位の同定などを行ってきた。光トポグラフィー検査は、平成26年4月より保険収載された「うつ状態の鑑別診断補助」検査があるが、われわれは、うつ病や双極性障害に特化した情動刺激を行う課題を独自に作成し両者の脳活動の差異をみいだした。

しかしながら、これまでは病態解明に注力してきたが、臨床応用に生かすまではいかなかった。そこで今回われわれは、これまでの研究をさらに発展させ、患者に血液、脳画像検査を同時に行い、これまで得られた成果を元に、遺伝子解析および画像解析を用いて鑑別診断補助検査法を開発することを目的に研究プロジェクトを策定した。これまで血液、脳画像の両者を用いてうつ病、双極性うつ病の鑑別を行った研究はわれわれの調べた限りでは報告されていない。

## 2. 研究の目的

うつ病、双極性うつ病患者に頭部MRI、光トポグラフィー検査を行い、脳の形態的、機能的差異を明らかにし、血液からグルココルチコイド受容体関連遺伝子 (glucocorticoid

receptor  $\alpha$  など)、エピジェネティック関連遺伝子 (histone deacetylase 6,8 など)、神経栄養因子 Brain-Derived Neurotrophic Factor といった遺伝子発現の差異を明らかにする。さらに得られた両者のデータから判別分析等の基本的統計解析およびデータ量が膨大になることから機械学習の一つであるサポートベクターマシンなどの技法を用いた解析を行い、生物学的鑑別診断補助検査法の開発を目指す。プライマリーエンドポイントとしては、うつ病患者、双極性うつ病患者、健常者の脳機能・構造的差異および遺伝子発現の差異を明らかにし、それらの生物学的マーカーを合わせて、機械学習などにより鑑別診断アルゴリズムを開発することだった。セカンダリーエンドポイントとしては、うつ病患者、双極性うつ病患者における臨床指標(発症年齢、罹病期間、うつ状態重症度など)とこれらの生物学的マーカーとの関連性について統計解析を行い、生物学的重症度指標や予後予測因子などを特定することだった。

## 3. 研究の方法

(研究1) 高齢うつ病における、マルチモダル脳画像研究を行った。45例の大うつ病性障害患者、年齢、性、教育歴が一致した61例の健常者が参加した。参加者はMRI撮像し、灰白質体積を voxel-based morphometry (VBM) および白質走行を diffusion tensor imaging (DTI) により撮像した。

(研究2) 研究1で得られた結果が縦断的にも示すことが出来るかどうかを確認するために、16例の高齢うつ病患者はうつ状態と寛解期の2回、30例の健常者を灰白質体積VBM、白質走行DTI、安静時脳機能 resting state fMRI の撮像を行った。

(研究3) 遺伝的要因と脳体積との関係を探るため、気分障害の家族研究を行った。双極性障害群(10例の双極性障害患者、10例の双極性障害患者非罹患家族)、大うつ病性障害群(17例のうつ病患者、17例の双極性障害患者非罹患家族)、27例の健常者の灰白質VBM比較を行った。

(研究4) うつ病のバイオマーカーとしての遺伝子変異の研究を行った。中高年うつ病患者20例および健常者30例の白血球の遺伝子発現の違いを比べた。また、うつ病モデルマウスの脳における遺伝子発現の異常を同定し、うつ病患者での遺伝子発現異常の共通の遺伝子を探索した。さらにそこで得られた遺伝子が第2サンプルのうつ病患者でも見られるかどうか、うつ病患者18例、健常者19例で検

討した。

(研究 5) 双極性障害とうつ病のうつ状態における脳形態の違いを検索するため、本邦の 156 例の双極性障害患者、596 例のうつ病患者、777 例の健常者で比較し、その結果の再現性を確認するため、米国の 36 例の双極性障害患者、43 例のうつ病患者、132 例の健常者で検討した。

#### 4. 研究成果

(研究 1) うつ病患者は、健常者と比べて、眼窩前頭前野、前部帯状回、島領域、扁桃体、側頭部の灰白質体積が小さかった。また、大うつ病性障害患者は健常者と比較し、鉤状束の異方性が有意に高かった。大うつ病性障害患者においては、うつ病の重症度が高い患者ほど、眼窩前頭前野および島領域灰白質体積が小さかった。また、眼窩前頭前野が小さいほど鉤状束の異方性が高かった。うつ病の眼窩内側前頭辺縁ネットワークにおける灰白質体積と白質連結性と関連があり、このネットワーク分断がうつ病の病態に関与していることが示唆された。

(研究 2) うつ状態と寛解期の病相において、前部帯状回、後上側頭回の体積が健常者より小さく、この両部位をつなぐ白質走行の異常も認められた。一方、この両部位間の安静時機能は、うつ状態では健常者と変わりなかったが、寛解期では健常者より低下した。この 2 つの部位の関連性は高齢うつ病の病態に関与することが考えられた。

(研究 3) 双極性障害群は、前部帯状回および島領域灰白質体積が小さかったが、大うつ病性障害群では島領域灰白質体積が小さい傾向が見られた。前部帯状回体積異常は双極性障害のエンドフェノタイプの候補となり、島領域は気分障害に共通の病態を示すが、双極性障害でより重症であることを示した。

(研究 4) 白血球の 797 の遺伝子発現異常が観察され、うつ病モデルマウスではそのうち、5 つの遺伝子発現の低下が見られた。さらに別のうつ病サンプルで、5 つのうち、HIST1H2AL という遺伝子発現低下が再現された。この遺伝子は核ヒストンタンパクをエンコードすることからこの発現がうつ病のバイオマーカーの候補となり得ることを示唆した。

(研究 5) 背外側前頭前皮質、前部帯状皮質が両疾患で健常者より小さく、双極性障害患者がより小さかった。さらに米国のデータで、背外側前頭前皮質の小さいことが再現された。この 2 つの脳体積は両疾患を区別する重要な

部位であることが明らかになった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. Harada K, Ikuta T, Nakashima M, Watanuki T, Hirotsu M, Matsubara T, Yamagata H, Watanabe Y, Matsuo K. Altered Connectivity of the Anterior Cingulate and the Posterior Superior Temporal Gyrus in a Longitudinal Study of Later-life Depression. *Front Aging Neurosci*. 査読有 Feb 8;10: 2018: 1-11. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00031
2. Yamagata H, Uchida S, Matsuo K, Harada K, Kobayashi A, Nakashima M, Nakano M, Otsuki K, Abe-Higuchi N, Higuchi F, Watanuki T, Matsubara T, Miyata S, Fukuda M, Mikuni M, Watanabe Y. Identification of commonly altered genes between in major depressive disorder and a mouse model of depression. *Sci Rep*. 査読有 Jun 8;7(1): 2017: 1-10. DOI: 10.1038/s41598-017-03291-x
3. Ikuta T, Matsuo K, Harada K, Nakashima M, Hobara T, Higuchi N, Higuchi F, Otsuki K, Shibata T, Watanuki T, Matsubara T, Yamagata H, Watanabe Y. Disconnectivity between Dorsal Raphe Nucleus and Posterior Cingulate Cortex in Later Life Depression. *Front Aging Neurosci*. 査読有 Aug 2;9: 2017:1-6. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00236
4. Matsuo K, Harada K, Fujita Y, Okamoto Y, Ota M, Narita H, Mwangi B, Gutierrez CA, Okada G, Takamura M, Yamagata H, Kusumi I, Kunugi H, Inoue T, Soares JC, Yamawaki S, Watanabe Y. Distinctive Neuroanatomical Substrates for Depression in Bipolar Disorder versus Major Depressive Disorder. *Cereb Cortex*. 査読有 Nov 30: 2017: 1-13. [Epub ahead of print]
5. Yamagata H, Uchida S, Matsuo K, Harada K, Kobayashi A, Nakashima M, Higuchi F, Watanuki T, Matsubara T, Watanabe Y. Altered plasma protein glycosylation in a mouse model of depression and in patients with major depression. *J Affect Disord*. 査読有 Jun;233: 2018:79-85.

6. Harada K, Matsuo K, Nakashima M, Hobara T, Higuchi N, Higuchi F, Nakano M, Otsuki K, Shibata T, Watanuki T, Matsubara T, Fujita Y, Shimoji K, Yamagata H, Watanabe Y. Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression. *J Affect Disord.* 査読有 Nov 1;204: 2016:112-119.
7. Matsubara T, Matsuo K, Harada K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, Egashira K, Furukawa M, Matsunaga N, Watanabe Y. Distinct and Shared Endophenotypes of Neural Substrates in Bipolar and Major Depressive Disorders. *PLoS One.* 査読有 Dec 28;11(12): 2016:e0168493. DOI: 10.1371/journal.pone.0168493

〔学会発表〕 (計 11 件)

1. Uchida S, Yamagata H, Seki T, Hara K, Kobayashi A, Watanabe Y. MicroRNA profiling of the ventral hippocampus in stress-resilient and stress-susceptible mice. *Neuroscience 2017*
2. Seki T, Yamagata H, Uchida S, Harada K, Matsuo K, Watanabe Y. Altered expression of long, noncoding RNAs in patients with major depression. *Neuroscience 2017*
3. Yamagata H, Uchida S, Matsuo K, Harada K, Watanabe Y. Altered plasma protein glycosylation in depression. *Neuroscience 2017*
4. Yamagata H, Uchida S, Harada K, Higuchi F, Matsuo K, Miyata S, Fukuda M, Mikuni M, Watanabe Y. Identification of biomarkers in blood in geriatric patients with early-onset major depressive disorder. *Neuroscience 2016*
5. Matsuo K, Fujita Y, Harada K, Inoue T, Kunugi H, Kusumi I, Narita H, Okada G, Okamoto Y, Ota M, Takamura M, Watanabe Y, Yamagata H, Yamawaki S. Distinct and shared morphometric biomarker of depressed individuals with bipolar disorder and major depressive disorder. 30<sup>th</sup> CINP World Congress of Neuropsychopharmacology 2016.
6. Matsubara T, Matsuo K, Harada K, Nakashima M, Nakano M, Hirotsu M, Hirata K, Higuchi N, Watanuki T, Higuchi F, Yamagata H, Watanabe Y. Different fronto-temporal activation during emotional and cognitive tasks in patients with unipolar and bipolar depression: A functional near-infrared spectroscopy study. 18th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders Held Jointly with the 8th Biennial Conference of the International Society for Affective Disorders 2016.
7. Harada K, Matsuo K, Nakashima M, Hobara T, Higuchi N, Higuchi F, Nakano M, Otsuki K, Shibata T, Watanuki T, Ikuta T, Matsubara T, Yamagata H, Watanabe Y. Structural and functional brain abnormalities in patients with late-life depression: a longitudinal MRI study of multiple imaging analysis. 18th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders Held Jointly with the 8th Biennial Conference of the International Society for Affective Disorders 2016.
8. Yamagata H, Uchida S, Higuchi F, Hobara T, Watanabe Y. The analysis of murine plasma proteins after chronic stress by lectin microarray. *Neuroscience 2015*
9. Matsubara T, Matsuo K, Harada K, Nakashima M, Nakano M, Hirotsu M, Hirata K, Higuchi N, Watanuki T, Higuchi F, Otsuki K, Shibata T, Hobara T, Yamagata H, Watanabe Y. Different fronto-temporal activation during an emotional word task in patients with unipolar and bipolar depression: A functional near-infrared spectroscopy study. 70th Annual Meeting in Society of Biological Psychiatry 2015.
10. Harada K, Matsuo K, Yamagata H, Nakashima M, Nakano M, Higuchi N, Higuchi F, Hobara T, Otsuki K, Shibata T, Watanuki T, Ueda K, Furukawa M, Fukunaga M, Fujita Y, Shimoji K, Matsubara T, Matsunaga N, Watanabe Y. Reduced Gray-matter Volume of Fronto-temporal Cortex in Patients with Late-life Depression. 70th Annual Meeting in Society of Biological Psychiatry 2015.
11. Matsuo K, Harada K, Okamoto Y, Ohta M,

Narita H, Fujita Y, Okada G, Takamura M, Yamagata H, Kusumi I, Inoue T, Kunugi H, Yamawaki S, Watanabe Y. Distinction of brain morphometric abnormalities in bipolar and unipolar depression: A voxel-based multi-center study. Neuroscience 2015.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

松尾 幸治 (MATSUO, Koji)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00292912

### (2)研究分担者

山形 弘隆 (YAMAGATA, Hirotaka)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10549934

藤田 悠介 (FUJITA, Yusuke)

山口大学・大学院創成科学研究科・准教授

研究者番号：40509527

松原 敏郎 (MATSUBARA, Toshio)

山口大学・大学教育機構・准教授

研究者番号：60526896