

令和元年6月7日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10184

研究課題名（和文）視床下部 下垂体 副腎皮質系の活動性による層別化からのうつ病バイオマーカー探索

研究課題名（英文）Biomarker research for depression stratified with HPA axis activity

研究代表者

中川 伸（NAKAGAWA, Shin）

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60360905

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：症候学的に診断されるうつ病のバイオマーカー研究はこれまでも多く行われているが、明確な結果が得られていない。本研究ではうつ病患者のある一定数に異常が見られる視床下部-下垂体 副腎皮質系の活動性を負荷実験から検討し、活動性の異なる群により、血液のアミノ酸や糖鎖が異なるのかをメタボローム・グライコム解析することを目的とした。現在、ある程度数の患者血液を採取し、解析を施行している段階である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病にかかる患者数は増加しており、社会的な影響は大きい。一方、うつ病の診断は患者の精神症状により決定され、バイオマーカーは未だ明らかになっていない。これにはうつ病の異質の原因（疾患）があるためであると考えられている。本研究はうつ病患者に比較的多いと言われている視床下部-下垂体-副腎系の過活動性により層別化した後にバイオマーカーを検討する新たな解析手段である。現段階ではサンプル数が十分とは言えないが、うつ病の新たな病態解明、新薬開発への一助になると思われる。

研究成果の概要（英文）：The biomarker for depression is still obscure, although a lot of researches have been done. In this study we intended to investigate the state of hypothalamic-pituitary-adrenal activity on depression patients with their blood. Based on the activity depression patients were divided to three groups and their blood has been analyzed in the content of metabolome and glycome. We are going on, but the number of patients is not enough.

研究分野：医歯薬学

キーワード：うつ病 気分障害 双極性障害 バイオマーカー コルチゾール 血液

## 1. 研究開始当初の背景

「うつ病」の認知度が上がるにつれ気分障害の患者数は増加し、本邦では2008年に一時的に100万人に達した。また、WHOの報告では2030年にうつ病は障害調整生命年(DALY)が全疾患の中で最も高くなると推定されている。うつ病が認知症のリスク因子である(Kessing LV et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004)ことを踏まえると、超高齢者社会を迎えている日本にとっては、診断技術の向上によるうつ病治療の進歩は極めて重要かつ喫緊の課題といえる。

2014年に近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)検査が「抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として保険診療化された。このことは世界的に見ても機能性精神疾患のイメージングバイオマーカーが認知される画期的なことではあったが、依然としてバイオマーカーによる補助診断技術は足りていない。バイオマーカーの欠落は当然ながら、適切な治療を開始するのに時間を要することとなり(Hirschfeld RMA et al, J Clin Psychiatry, 2003)、治療法の変更や病状の予測を困難にする。また、(精神疾患全般に言えるが)うつ病などへのスティグマの遠因になっている。一昨年19年ぶりに米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM)」が改訂されたが、当初目的であったバイオマーカーは殆ど診断基準には盛り込まれていない。このことから、信頼性を重きに置いた症候学的診断たるDSMのみを、バイオマーカーを探索する診断指標にする困難さは明らかである。また、うつ病という診断の中で年齢、精神病性などの症候学的サブタイプによる層別化を試みた研究も散見されるが、確固たる所見を得るまでには至っていない。

## 2. 研究の目的

バイオマーカーを用いて、うつ病の診断技術・治療を向上させることにより、患者が早期に豊かな社会生活を取り戻すことができるようになることが最終目標である。本研究では視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA系)の活動性を指標として、うつ病患者を層別化した後、その血液や髄液のアミノ酸、アミン、核酸類、糖鎖など一次性代謝物を網羅的に解析(メタボローム・グライコム解析)することにより、層別化されたうつ病の中での状態依存的(state)・病態特異的(trait)マーカーを確立することを目的とする。また、同時にトランスレーショナルリサーチの実現のために炎症などの問題点を克服したうつ病モデルをマウスで作成する。

## 3. 研究の方法

本研究はうつ状態(ハミルトンうつ病評価尺度で14点以上)のうつ病・双極性障害の患者ならびに健常者にデキサメタゾン(DEX)・CRH負荷試験(採血前日の23時にDEX 1.5mgを経口投与し、翌日14時半に静脈内カニューレションを留置、CRHを15時に静脈内投与する。採血はCRH投与直前と16時に行う)を施行する。その結果から視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の活動性により、患者群を非抑制型(HPA系過活動型:血漿コルチゾールをRIA法にて測定し、5µg/dl以上を示す)・抑制型(健常型)に層別化する。健常群(抑制型、非抑制型)、うつ病群(抑制型、非抑制型)の4群の血漿をメタボローム解析(HMT(Human Metabolome Technologies)社に委託)し、trait・stateマーカーとなり得る候補分子を検討していく。また、同じ4群で血漿グライコム解析を施行する。うつ病モデルとしてsocial defeat stressを受けている同胞マウス(Balb/cマウス)を見ることによる心理的ストレスによりうつ病様行動が見られる条件検討を行う。うつ病様行動としての指標には強制水泳試験、ショ糖嗜好試験を施行する。

## 4. 研究成果

研究代表者は平成29年10月1日より山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座に異動

となったため研究分担者を山形弘隆に変更し、新規にIRB申請を行い、かなりの時間を要したが研究体制を整えた。最終年度は現在までに得られた患者の血液より、トランスクリプトーム・グライコム解析を探索的に進めている段階にある。従来知られているうつ病モデルマウスとは異なる情動刺激によるうつ病モデルマウスを試み、強制水泳、ショ糖嗜好試験などによるうつ病様状態になることは確認した。バイオマーカーについては探索中である。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Toyoshima K, Kako Y, Toyomaki A, Shimizu Y, Tanaka T, Nakagawa S, Inoue T, Martinez-Aran A, Vieta E, Kusumi I. Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Res* 271, 510-515, 2019. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.061 査読有 .
2. Matsubara T, Matsuo K, Matsuda A, Ogino Y, Hobara T, Wakabayashi Y, Kawano M, Tsuruta R, Watanabe Y, Nakagawa S. Combining phone and postcard brief contact interventions for preventing suicide reattempts: A quasi-randomized controlled trial. *Psychiatry Res*, *in press*, 2019. doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.033 査読有 .
3. Toda H, Inoue T, Tanichi M, Saito T, Nakagawa S, Masuya J, Tanabe H, Yoshino A, Kusumi I. Affective temperaments play an important role in the relationship between child abuse and the diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatry Res* 262, 13-19, 2018. doi: 10.1016/j.psychres.2018.01.040 査読有 .
4. Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Sci Rep* 8, 819, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-19198-0 査読有 .
5. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 72, 3-12, 2018. doi: 10.1111/pcn.12604 査読有 .
6. Sawagashira R, Narita H, Hashimoto N, Kurita T, Nakagawa S, Saitoh T, Kusumi I. Transient lesions of the splenium of the corpus callosum following rapid withdrawal of levetiracetam. *Epileptic Disord* 19, 379-382, 2017. doi:10.1684/epd.2017.0923 査読有 .
7. Mitsui N, Nakai Y, Inoue T, Udo N, Kitagawa K, Wakatsuki Y, Toyomaki A, Ito YM, Kitaichi Y, Nakagawa S, Kusumi I. Association between suicide-related ideations and affective temperaments in the Japanese general population. *PLoS ONE* 12, e0179952, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0179952 査読有 .
8. Chen C, Nakagawa S, An Y, Ito K, Kitaichi Y, Kusumi I. The exercise-glucocorticoid paradox: how exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. *Front Neuroendocrinol* 44, 83-102, 2017. DOI: 10.1016/j.yfrne.2016.12.001. 査読有 .

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Tomoe Seki, Hiroataka Yamagata, Shusaku Uchida, Chong Chen, Kenichiro Harada, Koji Matsuo, Yoshifumi Watanabe, Shin Nakagawa. The usefulness of long noncoding RNAs as biomarkers of major depressive disorder. Annual meeting of neuroscience, 2018.
2. 亀山梨絵、井上 猛、篠原かほる、川村邦彦、上村恵一、石金朋人、仲唐安哉、藤井 泰、橋本直樹、北川 寛、中川 伸、久住一郎. 双極性うつ病に対する olanzapine と escitalopram 併用療法の非対照試験. うつ病学会, 2018 年.
3. 松原敏郎, 松尾幸治, 中川 伸. 光トポグラフィーの精神疾患における臨床研究の展望について. 日本精神神経学会, 2018 年.
4. 中川 伸. 女性のメンタルヘルス最近の話題. 山口産婦人科学会, 2018 年.
5. 中川 伸. 神経可塑性からうつ病を考える. 日本生物学的精神医学会・日本神経科化学会合同年会, 2016 年.
6. Nakagawa S, Chen C, Kitaichi Y, An Y, Koga M, Kusumi I. The role of medial prefrontal corticosterone and dopamine in the antidepressant-like effect of exercise. Annual Meeting Society for Neuroscience, 2016.

〔図書〕(計 1 件)

1. 中川 伸. 薬剤による精神障害. 今日の治療薬 2019. 総頁数 2069 (p1033-1034), 医学書院, 2019.

〔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

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 山形 弘隆

ローマ字氏名: YAMAGATA, Hiroataka

所属研究機関名: 山口大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 講師

研究者番号(8桁): 10549934

研究分担者氏名: 古賀 農人(削除: 2018年3月29日)

ローマ字氏名: KOGA, Minori

所属研究機関名: 防衛医科大学校

部局名: 精神科学

職名: 助教

研究者番号(8桁): 70744936

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。