

令和元年5月27日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19750

研究課題名(和文) グリア細胞株由来神経栄養因子に基づく注意障害の病態解明に関する研究

研究課題名(英文) Research on the pathophysiology of attention deficit based on glial cell line-derived neurotrophic factor

研究代表者

新津 富央(Niitsu, Tomihisa)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：90456054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：注意障害を伴う精神疾患(気分障害、注意欠如/多動性障害：ADHD)患者を対象に、生体サンプル採取と注意機能測定とを行い、血液中のグリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)濃度と注意機能との関連を探索した。その結果、血清中GDNFは成人ADHDにおける注意障害の病態に関連している可能性が示唆された。また、血清中GDNFはうつ病と双極性障害における臨床的重症度と関連していた。血清中GDNFは、ADHDや気分障害のバイオマーカーになる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

注意障害は多くの精神疾患に共通して認められる。そのため、注意障害は精神疾患患者の日常生活や就労に大きな影響を与えており、社会経済的影響も大きい障害といえる。今回の研究成果は、グリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)が注意欠陥多動性障害(ADHD)や気分障害の病態に関連していることを見出した。今後、GDNFに基づいたADHDや気分障害の病態解明および治療法の開発へつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) were associated with severity of attention deficits in adult patients with attention deficits/hyperactivity disorder (ADHD). Decreased serum levels of GDNF were associated with severity of mood disorders, major depressive disorder and bipolar disorder. Serum levels of GDNF may be a potential biomarker for ADHD and mood disorders.

研究分野：精神医学

キーワード：グリア細胞株由来神経栄養因子 注意欠陥多動性障害 気分障害 うつ病 双極性障害

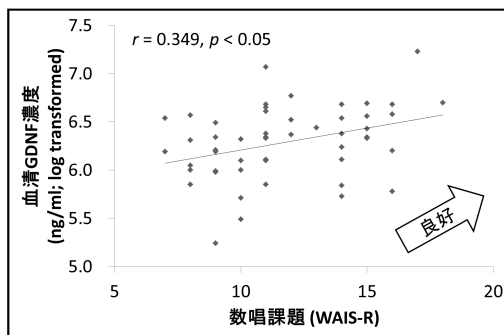
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

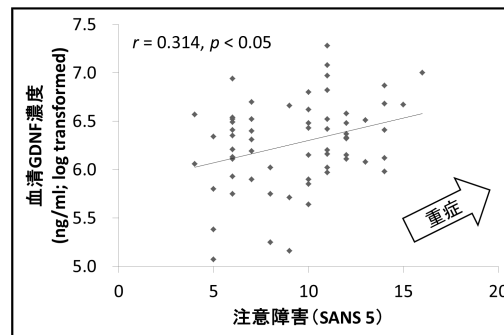
申請者の研究室は、これまで精神疾患における血液中バイオマーカーの探索および病態解明に関する研究を行ってきた。例えば、脳由来神経栄養因子 (BDNF) に関しては、未治療うつ病患者における血清中 BDNF 濃度が低下しており、治療により回復することを報告している (Shimizu E. et al. Biol Psychiatry. 2003; Yoshida T. et al. Plos ONE. 2012)。また、申請者は統合失調症患者における血清中 BDNF 濃度が、統合失調症の認知機能障害や陰性症状と関連することを報告している (Niitsu T. et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011; Niitsu T. et al. Psychiatry Res. 2014)。

近年、精神疾患の新規バイオマーカーとしてグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) が注目されている。例えば、うつ病では血液中 GDNF 濃度の低下が報告されてきている (Takebayashi M. et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2006; Lin PY. et al. J Psychiatr Res. 2015)。GDNF はパーキンソン病患者におけるドパミン産生ニューロンの細胞死を防ぐ因子を探索する過程で、ラットのグリア系細胞株 B49 から分泌されるタンパク質として同定された。そして、GDNF はドパミン産生ニューロンの生存や形態的分化、ドパミン取り込みを促進する神経栄養因子であることが報告された (Lin LF. Et al. Science. 1993)。

最近、申請者は、血清中の GDNF 濃度が、健常者における注意機能 (数唱課題の得点) と統合失調症患者における注意障害の重症度 (陰性症状評価の得点) とに関連することを初めて報告した (Niitsu T. et al. Neurosci Lett. 2014)。



健常者の血清 GDNF 濃度と注意機能



統合失調症患者の血清 GDNF 濃度と注意障害

これは、GDNF が注意機能およびその障害のバイオマーカーとなり、注意障害の病態解明につながる可能性を示唆している。しかしながら、精神疾患に伴う注意障害に注目して、生体サンプル内 GDNF 濃度との関連を詳細に調べた報告はない。

・精神疾患の注意障害に注目する意義

注意障害は、統合失調症や双極性障害、うつ病など、多くの精神疾患に共通して認められる。正常な注意機能は、ボトムアップ的に、より高次の精神機能である情報処理や記憶、遂行機能を支えている。そのため、注意障害は患者の日常生活や就労に大きな影響を与えており、社会的影響も大きい障害といえる。よって、注意障害の病態解明および治療法の開発は、精神医学のみならず社会的にも重要な課題といえる。

・本研究の特色

本研究の特色は、異種性に富む精神疾患を注意障害の観点から調査することにある。また、注意障害における生体内 GDNF の役割を検討することは、これまでに報告がなく非常に特色ある研究になると考えられる。さらに、GDNF のバイオマーカーとしての可能性を探索し、注意障害の病態解明が進めば、新たな診断法や薬物療法等の治療法開発の基盤になることが予想される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、精神疾患に伴う注意障害における GDNF の役割とそのバイオマーカーとしての可能性を探索し、注意障害の病態を解明することである。注意障害を伴う精神疾患 (注意欠陥多動性障害 (ADHD) や気分障害 (双極性障害、うつ病)) 患者を対象に、生体サンプル採取と注意機能測定とを行い、生体内の GDNF やドパミン代謝産物等と注意機能との関連を探索する。対象となった患者に対して、薬物療法による注意障害の改善と GDNF の役割を検討し、各精神疾患における注意障害の治療薬となりうる薬剤の候補を検討する。

3. 研究の方法

本研究期間内において、注意障害における GDNF の役割とそのバイオマーカーとしての可能性を探索し、注意障害の病態を解明する目的で、以下の研究を実施した。

【目的】注意障害と血液中 GDNF とにどのような関連があるか調べる。

【研究デザイン】探索的、横断的、ケースコントロール研究
 【対象者】・DSM-5に基づき、ADHD、双極性障害、うつ病と診断された患者および健常被験者。
 (これらの精神疾患は、注意障害を含む認知機能障害を伴うため、対象疾患とした。)
 ・20歳～65歳の男女。
 【目標症例数】各群40症例
 【調査項目】・人口統計学的属性、病歴など
 ・血液サンプル：末梢静脈血採血を行い、血清および血漿を抽出
 (GDNFはELISA法を用いて測定する。)
 ・注意機能測定：Cogstate®認知機能検査バッテリー日本語版
 オーストラリアのCogState社で開発された、パソコンを用いた認知機能検査バッテリーであり、申請者の所属する研究室を中心に日本語版の信頼性・妥当性の検証が行われた(Yoshida T. et al. PLoS One. 2011)。
 ・知能検査：JART25(簡便に推定IQを測定できる)
 ・臨床症状評価：<ADHD>コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害評価尺度(CAARS)、CGI-ADHD、成人期注意欠陥/多動性障害におけるQOLの評価指標(AAQoL)
 <気分障害>ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)、ヤング躁病評価尺度(YMRS) Bipolarityの評価：Bipolar Spectrum Disorder (Ghaemi, 2001, 2002)を使用。
 【倫理的配慮】千葉大学大学院医学研究院倫理審査委員会の承認を得た。被験者全員から文書による同意書を取得した。

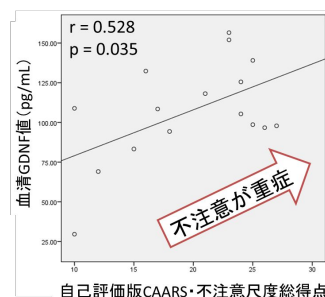
4. 研究成果

(1) 成人ADHD患者における血清GDNFに関する研究

【背景】ADHDは不注意、多動性・衝動性を特徴とした神経発達障害である。成人における有病率は3-5%とされている(Wilcutt, 2012)。小児期から成長つれて多動性・衝動性は減少してくることが多いが、不注意症状は成人期になっても継続することが多いといわれている。

【結果】成人ADHD患者16名(平均年齢32.5歳)および健常者33名(平均年齢34.2歳)血清中GDNF値は健常群(110.5±40.0 pg/mL)とADHD患者群(107.2±31.7 pg/mL)とで統計学的に有意な差を認めなかった(p=0.77)。ADHD患者群において、自己評価版CAARSにおける不注意尺度の合計得点と血清中GDNF濃度との正の相関($r = 0.536$, $p = 0.048$)を認めた(図1)。

図1. 血清GDNF値が自己評価版CAARSの不注意尺度総得点と相関



【結語】血清中GDNFは成人ADHDの診断バイオマーカーとしては有用とはいえない。しかし、自覚的な不注意が悪いほど血清中GDNF濃度が高い傾向を認め、血清中GDNFは成人ADHDにおける注意障害の病態に関連している可能性が示唆された。

(2) 双極性障害およびうつ病患者における血清GDNFに関する研究

【背景】双極性障害(BP)と大うつ病性障害(MD)とを正確に鑑別することは難しく、初診から正しい診断に至るまで4年かかるという報告があり(Watanabe et al, 2015)。早期の鑑別診断を可能とする診断バイオマーカーの開発が望まれている。気分障害の病態生理に複数の神経栄養因子が重要な役割を果たしていると報告され、近年ではGDNFが注目されている(Takebayashi et al, 2006; Zhang X et al, 2010)。血清GDNF値はBPやMDの抑うつ状態で低下するとの報告はあるが、評価は一定していない(Linet al, 2015)。本研究では、BPとMD患者を対象に、血清GDNF値を測定し、臨床症状や薬物治療反応性との関連を検討した。

【結果】双極性障害34名、大うつ病性障害36名、および健常者43名を対象とした。双極性障害(BD)群と大うつ病性障害(MD)群の血清GDNF値は、健常者(HC)群と比較して各々有意に低下していたが(p=0.018, p=0.009)、両疾患群間において有意差は認めなかった(図2)。

状態像別(抑うつ状態および寛解状態)でも、両疾患群の血清GDNF値はHC群より有意に低下していた(各々 $p < 0.05$) (図3)。交絡因子調整後の血清GDNF値は、BP群でCGIとAlda scaleとそれぞれ負の関連を示した($r = -0.163$ $p = 0.033$; $r = -0.049$ $p = 0.026$)。MD群では、CGIと負の関連を示した($r = -0.189$ $p = 0.046$)。

図2. 血清中GDNF値はMD群、BP群で低下

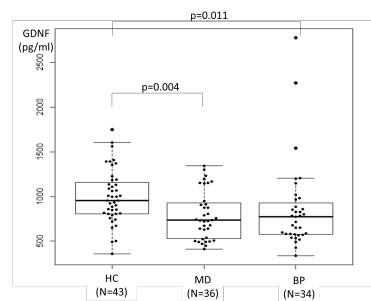
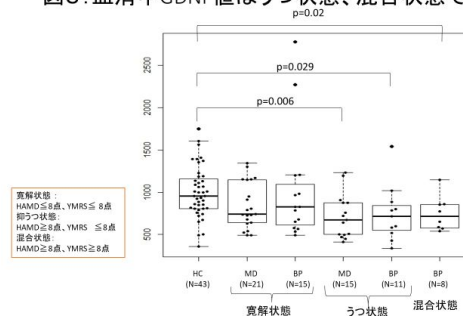


図3: 血清中GDNF値はうつ状態、混合状態で低下



【結語】血清 GDNF 値は BP 群と MD 群との鑑別診断バイオマーカーとしての利用は難しいが、気分障害のバイオマーカーになる可能性が示唆された。血清 GDNF は BP 群における臨床的重症度とリチウム治療反応性と関連し、また MD 群における臨床的重症度と関連する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

Keita Idemoto, Tomihisa Niitsu, Tatsuki Hata, Yasunori Oda, Atsushi Kimura, Tasuku Hashimoto, Kenji Hashimoto, Masaomi Iyo. Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) are associated with severity and lithium-resistance in bipolar disorder. The 21st Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders 2019. ICC Sydney, Australia, March 20-23 2019.

井手本啓太、畑達記、新津富央、小田靖典、木村敦史、橋本佐、橋本謙二、伊豫雅臣．気分障害のバイオマーカーとしての血清中グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）の検討．第45回日本脳科学会 千葉 2018年11月10日

新津富央、小田靖典、畑達記、佐々木剛、橋本謙二、伊豫雅臣．成人期注意欠陥多動性障害（ADHD）における血清中グリア細胞由来神経栄養因子（GDNF）の検討．第44回日本脳科学会 弘前 2017年10月14日

〔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〕

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：伊豫 雅臣

ローマ字氏名：Iyo Masaomi

研究協力者氏名：橋本 謙二

ローマ字氏名：Hashimoto Kenji

研究協力者氏名：橋本 佐

ローマ字氏名：Hashimoto Tasuku

研究協力者氏名：佐々木 剛

ローマ字氏名：Sasaki Tsuyoshi

研究協力者氏名：小田 靖典

ローマ字氏名：Oda Yasunori

研究協力者氏名：木村 敦史
ローマ字氏名：Kimura Atsushi

研究協力者氏名：畑 達記
ローマ字氏名：Hata Tatsuki

研究協力者氏名：井手本 啓太
ローマ字氏名：Idemoto Keita

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。