

令和 4 年 2 月 10 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07417

研究課題名（和文）うつ病重症度や自殺願望を予測する新たな臨床検査法の確立

研究課題名（英文）Development of clinical tests to predict the severity of depression or suicidal ideation.

研究代表者

瀬戸山 大樹（Setoyama, Daiki）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30550850

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、以前我々が報告したうつ病の血しょう代謝物バイオマーカーについて新たなアプローチによって検証を行なった。うつ病患者を病前性格（パーソナリティ）で層別化すると、代謝物マーカーを使った健常者との識別性能が一部の性格集団において飛躍的に向上することを見出した。さらに、うつ病の非侵襲的治療法である反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）の治療反応性に対する効果を検証した。また、代謝物マーカーの一種であるトリプトファン・キヌレニン代謝物は、血中においてアルブミン以外の巨大タンパク質分画にも検出されることを発見し、トリプトファンを運搬する結合タンパク質を新たに同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病を始めとするメンタルヘルス分野に対して、客観的な臨床検査法の開発が世界規模で望まれている。うつ病と一言でいっても、様々なタイプが存在する。現在の抗うつ薬の多くはトリプトファン経路の代謝物をターゲットにしているが、効果の発現には個人差があるとされる。我々の研究は、性格の違いにより、うつ病のバイオタイプが異なるため、それぞれに異なる治療戦略が必要であることを示唆する。今後の研究の発展により、性格検査や採血により一人一人のバイオタイプを事前に把握することによる個別化医療の実現が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we validated the plasma metabolite biomarkers of depression that we have previously reported with a new approach. It was found that when stratified by their personality of depressive patients the biomarker ability to distinguish from healthy subjects is dramatically improved in some personality groups. Furthermore, we validated the effect of biomarkers on the treatment response to repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS), a non-invasive treatment for depressive patients. Finally, we discovered that some of the tryptophan/kynurenine metabolites, which are thought to be established biomarkers of depression, are detected in the plasma macroprotein fractions, and identified a newly tryptophan-carrying protein other than albumin.

研究分野：メタボローム解析、分子生物学

キーワード：うつ病 バイオマーカー うつ病患者の多様性 血しょう代謝物 性格層別化 治療効果判定

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

メンタルヘルス分野に対する客観的な臨床検査法の開発が世界規模で望まれている。我々は質量分析装置を駆使して、臨床検体を用いた新たなバイオマーカーの探索に取り組み、これまでに未服薬のうつ病患者の検体から重症度に関連する代謝物バイオマーカーを報告した(Setoyamaら2016)。しかし、うつ病と関連する血液成分は、我々を含めこれまでに数多く論文上で報告されてきたが未だ確立しているものは無く、継続した検証実験が必要とされている。一方、うつ病は、抑うつ気分、意欲低下に加えて、罪悪感、自殺願望など様々な症状を呈するため、単にうつ病かどうかだけではなく、それぞれの症状に関連した客観的評価法の開発も望まれている。そこで、これらバイオマーカーの検証を行いつつ、新たなアプローチから血液バイオマーカーを見出すことも必要であると考えた。

## 2. 研究の目的

独自に構築した質量分析-メタボローム-プロテオーム解析技術を基盤とするアプローチによって、大うつ病を特徴づける新たなバイオマーカーの探索を行うとともに、以前報告したうつ病重症度および自殺したい気持ちを予測するバイオマーカーを再検証し、その性能を飛躍的に向上させる手法の開発を目指した。これまでの研究の過程で生じた3つの作業仮説に焦点を絞って研究を行った。

- (1) うつ病患者集団が多様な患者背景をもっていることに着目し、そのような「不均一性」を何らかの指標で補正することによって血液バイオマーカーの性能を向上させることができるのではないかとという仮説を検証した。
- (2) うつ病バイオマーカーが、うつ病の非侵襲的治療法である反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の治療反応性に対して有益なツールとなるかどうかを検証した。
- (3) 以前我々が見出したバイオマーカーの中で、トリプトファン・キヌレニン代謝系代謝物は、血中において主として遊離型ではなくタンパク質に結合して運搬されていることがわかった。従来この運搬タンパク質は、血液中に豊富に存在するアルブミンではないかということが示唆されていたが、未だ実証されていない。そこで、この結合・運搬タンパク質の探索を行い、実際のうつ病患者群と健常群で血中の運搬タンパク質に量的な違いが生じているかどうかを調べ、うつ病態との関連を検証した。

## 3. 研究の方法

臨床検体は、連携研究者である加藤隆弘精神科医が収集したドラッグフリーの大うつ病初診の患者および健常者の血しょうサンプル(九大コホート)を基本的な解析対象とした。また上記目的(1)の検証にあたり、広島大学精神科から臨床サンプルを提供いただいた。また(2)の検証にあたっては佐賀大学医学部精神科から臨床サンプルを提供いただいた。(3)の検証には健常者の血しょうを用いた。

## 4. 研究成果

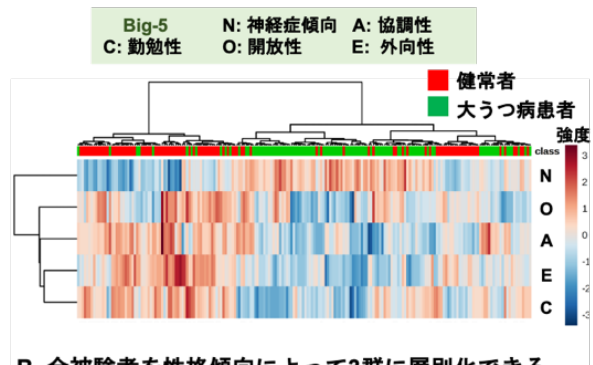
### (1) 性格による層別化によるうつ病バイオマーカーの高精度化

長年、心理学的な研究から示唆されてきた、「うつ病や気分障害の発症と重症化には、個々人の性格や気質が深く影響する」という観点をうつ病のバイオマーカー研究に導入し、それが判別性能に与える影響を精査した。世界的な性格・パーソナリティテスト指

標であるビッグファイブ情報(外向性、協調性、良識性、情緒安定性、知的的好奇心)に基づき、主成分分析/k-meansクラスタリング解析を行い、うつ病患者および健常者群を3つのクラスターに分類した(図1)。そのうち、性格背景を揃えたクラスター群(図1下図の赤丸クラスター)においてに血液バイオマーカーを使ったうつ病の判別モデルの性能(AUC=0.907, 95%CI=0.83-0.96,  $p<0.01$ )は、性格情報を考慮しない全ての被験者を対象としたモデル性能(AUC=0.715, 95%CI=0.65-0.78,  $p<0.01$ )を遥かに凌駕していることを見出した(図2)。

この結果は、うつ病の客観的指標の探索において、患者・健常者集団の性格・気質を同質化することが重要であることを示唆する。

### A. Big-5性格検査による全被験者のクラスター解析



### B. 全被験者を性格傾向によって3群に層別化できる

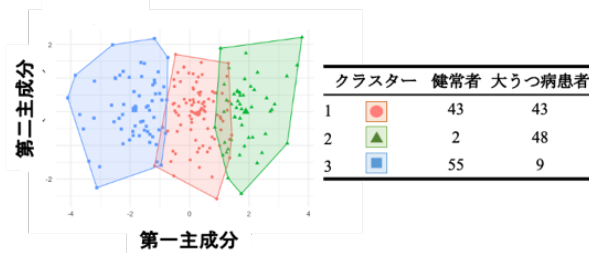


図1 性格による被験者集団の層別化

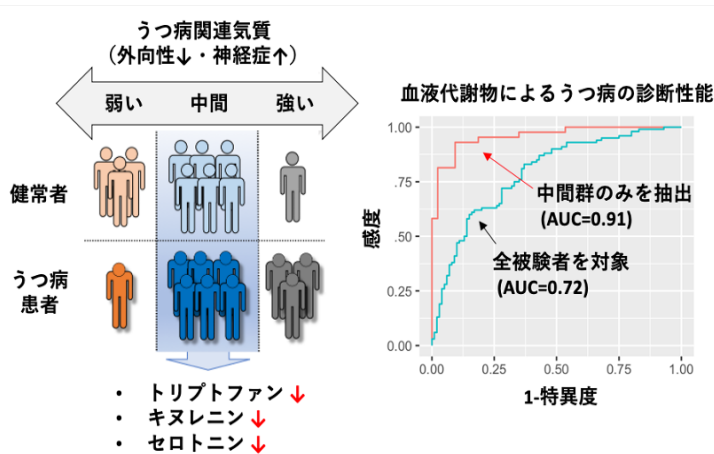


図2 性格による層別化と血液成分によるうつ病識別性能

られている社会的敗北ストレスモデルマウスの血中代謝物を測定したところ、ストレス負荷後に血中トリプトファンが低下していた(図3)。この研究は、性格気質がうつ病患者の血液代謝物と関連することを示した初めての報告である。うつ病といっても、病前性格によって様々なタイプに分類されます。現在の抗うつ薬の多くはトリプトファン経路の代謝物であるセロトニンをターゲットにしているが、効果の発現に個人差があるとされる。本研究は、性格の違いにより、うつ病のバイオタイプが異なる可能性を示唆しており、今後、バイオタイプの違いによって

「うつ気質」では比較的弱いストレスでもうつ病になるリスクが高いが、「うつ気質」でなくても強いストレス下ではうつ病が引き起こされる。今回の「性格の偏りが少ない集団」の中のうつ病患者はこのタイプである可能性がある。そこで、ストレスとうつ病と血中代謝物との因果関係を探るために、ストレス誘発性うつ病モデルとして知ら

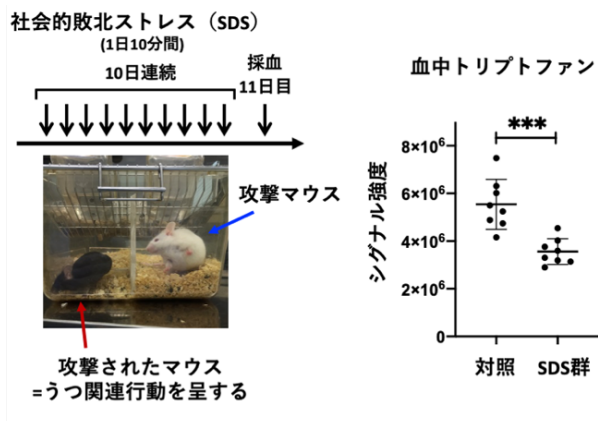


図3 高ストレス負荷によるうつ病関連マウスの創出と血中トリプトファン量の変化

治療効果発現に違いがあるかの大規模サンプルを用いた実証研究が求められる。今後の研究の発展により、性格検査や採血により一人一人のバイオタイプを事前に把握した個別化医療の実現が期待される。

### (2)血しょう代謝物の層別化とトリプトファン・キヌレニン結合タンパク質の同定

我々が見出したトリプトファン代謝系代謝物などのうつ病バイオマーカーが反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の治療反応性に対して効果的に判定する性能を持つかどうかを検証した。従来、rTMS が抑うつ症状を改善する正確なメカニズムは明らかにされていない。そこで、rTMS 治療における治療抵抗性患者の血中の代謝物の変化、特にトリプトファン・キヌレニン経路に焦点を当てて分析した。その結果、rTMS 治療が血しょうトリプトファンを有意に増加させ、逆にセロトニンを有意に減少させた。逆に、血しょうキヌレニンおよびキヌレン酸は変化しないことがわかった。これは、rTMS治療に関連した代謝変化を示した初の研究成果である。今後は更に症例数を重ね詳細に検討する必要がある。

### (3)血しょう代謝物の層別化とトリプトファン・キヌレニン結合タンパク質の同定

血中に存在する一部の低分子(水溶性)化合物は一樣に遊離状態で存在するのではなく、アルブミン等の運搬タンパク質と結合した状態、あるいは血小板、マイクロベシクル、あるいはエクソソームのような小胞構造体中に存在することが知られている

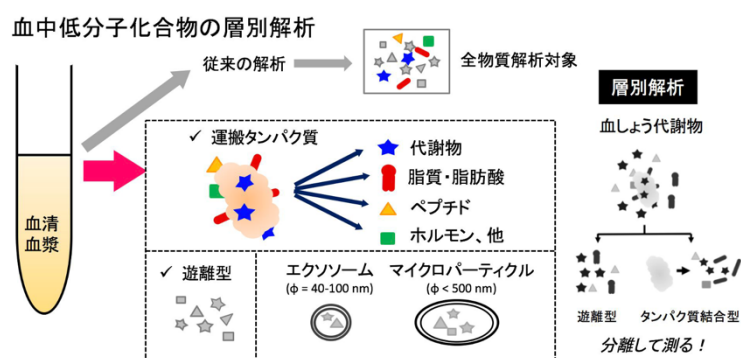


図4 血しょう代謝物の層別化

る(図4)。このことは、従来の血液成分の解析法は、血中の「局在情報」を無視した「バルク」の状態を見ているに過ぎず、その情報は疾患病態が正確に反映されていない懸念が示唆された。実際、うつ病のバイオマーカーの一つとされるトリプトファンは、他のアミノ酸等とは異なり遊離状態ではほとんど検出されない特徴を有するとされていた。そこで、これを検証するため、血しょうの遊離型とタンパク質結合型の分画を行なった。分子量 3,000 以下を通過させる限外ろ過膜を用いた遠心分離法によって血しょうを分画した。その結果、トリプトファンやキヌレニン、キヌレン酸などのトリプトファン代謝に強く関連する代謝物は、血しょう中では主にタンパク質に結合して運搬されており、約 20-30%が遊離型として存在していることを見出した(図5)。

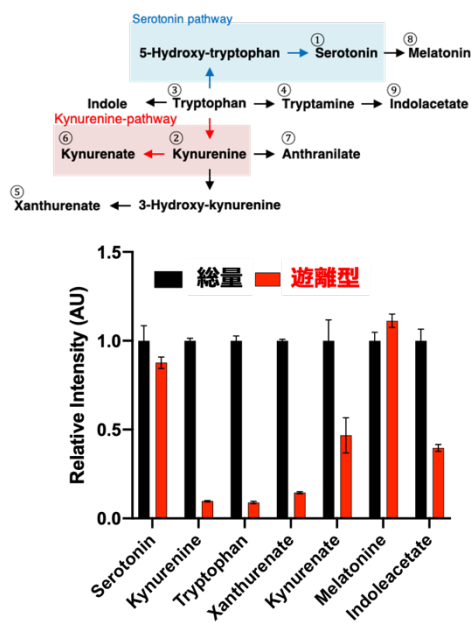


図5 トリプトファン代謝物と血中の遊離型比率

次に、ゲルろ過クロマトグラフィーシステムによって、血しょうタンパク質を分画し、それぞれの画分に含まれる成分(タンパク質および代謝物)を質量分析により解析した。その結果、トリプトファンはアルブミン画分に検出されたものの、それ以外の超巨大

タンパク質複合体画分にも検出された。そこで、この分画に含まれるタンパク質を解析したところ、主要なタンパク質として、 $\alpha 2$ マクログロブリン(A2M)が検出された。実際、精製された $\alpha 2$ マクログロブリンとトリプトファンを混合すると、直接結合することもわかった。A2Mは主に肝臓で合成されるが、マクロファージ等の炎症性細胞も合成できる。血中A2Mの量的変化（主に上昇する場合）がトリプトファンの遊離率を調節し、炎症やうつ諸症状と関連している可能性も考えられるので慎重に解析を進めている。

一方、非常に興味深いことに、キヌレニン・キヌレン酸が主に含まれる分画は、アルブミン分画でもA2M分画でもないことがわかった。このため、キヌレニン・キヌレン酸の血中遊離率は、トリプトファンのそれとは異なる様式で制御されている可能性が示唆され、こちらもタンパク質の同定も含め、慎重に解析を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kuвано Nobuki, Kato Takahiro A., Setoyama Daiki, Sato-Kasai Mina, Shimokawa Norihiro, Hayakawa Kohei, Ohgidani Masahiro, Sagata Noriaki, Kubo Hiroaki, Kishimoto Junji, Kang Dongchon, Kanba Shigenob	4. 巻 231
2. 論文標題 Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 74~82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.01.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Hisaomi, Ohgidani Masahiro, Kuвано Nobuki, Chr?tien Fabrice, Lorin de la Grandmaison Geoffroy, Onaya Mitsumoto, Tominaga Itaru, Setoyama Daiki, Kang Dongchon, Mimura Masaru, Kanba Shigenobu, Kato Takahiro A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Suicide and Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Takahiro A., Katsuki Ryoko, Kubo Hiroaki, Shimokawa Norihiro, Sato Kasai Mina, Hayakawa Kohei, Kuвано Nobuki, Umene Nakano Wakako, Tateno Masaru, Setoyama Daiki, Kang Dongchon, Watabe Motoki, Sakamoto Shinji, Teo Alan R., Kanba Shigenobu	4. 巻 -
2. 論文標題 Development and validation of the 22 item Tarumi's Modern Type Depression Trait Scale: Avoidance of Social Roles, Complaint, and Low Self Esteem (TACS 22)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12842	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tateishi Hiroshi, Setoyama Daiki, Kang Dongchon, Matsushima Jun, Kojima Ryohei, Fujii Yuka, Mawatari Seiji, Kikuchi Jun, Sakemura Yuta, Fukuchi Junko, Shiraishi Takumi, Maekawa Toshihiko, Kato Takahiro A., Asami Toyoko, Mizoguchi Yoshito, Monji Akira	4. 巻 138
2. 論文標題 The changes in kynurenine metabolites induced by rTMS in treatment-resistant depression: A pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 194 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2021.04.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubo Hiroaki, Setoyama Daiki, Watabe Motoki, Ohgidani Masahiro, Hayakawa Kohei, Kuwano Nobuki, Sato-Kasai Mina, Katsuki Ryoko, Kanba Shigenobu, Kang Dongchon, Kato Takahiro A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Plasma acetylcholine and nicotinic acid are correlated with focused preference for photographed females in depressed males: an economic game study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75115-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamanashi Takehiko, Iwata Masaaki, Shibushita Midori, Tsunetomi Kyohei, Nagata Mayu, Kajitani Naofumi, Miura Akihiko, Matsuo Ryoichi, Nishiguchi Tsuyoshi, Kato Takahiro A., Setoyama Daiki, Shirayama Yukihiro, Watanabe Ken, Shinozaki Gen, Kaneko Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates anxiety-related behavior in a rodent post-traumatic stress disorder model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78410-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Erabi Hisayuki, Okada Go, Shibasaki Chiyo, Setoyama Daiki, Kang Dongchon, Takamura Masahiro, Yoshino Atsuo, Fuchikami Manabu, Kurata Akiko, Kato Takahiro A., Yamawaki Shigeto, Okamoto Yasumasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Kynurenic acid is a potential overlapped biomarker between diagnosis and treatment response for depression from metabolome analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73918-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Setoyama Daiki, Yoshino Atsuo, Takamura Masahiro, Okada Go, Iwata Masaaki, Tsunetomi Kyohei, Ohgidani Masahiro, Kuwano Nobuki, Yoshimoto Junichiro, Okamoto Yasumasa, Yamawaki Shigeto, Kanba Shigenobu, Kang Dongchon, Kato Takahiro A.	4. 巻 279
2. 論文標題 Personality classification enhances blood metabolome analysis and biotyping for major depressive disorders: two-species investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 20 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.09.118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Takahiro A., Katsuki Ryoko, Kubo Hiroaki, Shimokawa Norihiro, Sato Kasai Mina, Hayakawa Kohei, Kuwano Nobuki, Umene Nakano Wakako, Tateno Masaru, Setoyama Daiki, Kang Dongchon, Watabe Motoki, Sakamoto Shinji, Teo Alan R., Kanba Shigenobu	4. 巻 73
2. 論文標題 Development and validation of the 22 item Tarumi's Modern Type Depression Trait Scale: Avoidance of Social Roles, Complaint, and Low Self Esteem (TACS 22)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 448-457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12842	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 瀬戸山大樹
2. 発表標題 個々人のパーソナリティを加味したLCMSによる血液うつ病バイオマーカー研究
3. 学会等名 第51回日本臨床検査自動化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬戸山大樹、堀田多恵子、康東天
2. 発表標題 うつ病バイオマーカー探索のための血しょう代謝物の層別化解析法の提案
3. 学会等名 第58回臨床化学学会年次学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 瀬戸山大樹
2. 発表標題 「強く自殺したい」と思うひとを検査で見つけたい-自殺念慮に相関する血液LC-MS解析
3. 学会等名 第50回日本臨床検査自動化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬戸山大樹
2. 発表標題 メンタルヘルスの臨床検査における質量分析の役割
3. 学会等名 第58回臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daiki Setoyama
2. 発表標題 LCMS-Based Plasma Metabolite Biomarker Analysis of Major Depressive Disorders: A Novel Approach
3. 学会等名 Shimadzu Global Innovation Summit2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daiki Setoyama, Dongchon Kang
2. 発表標題 Highly Effective Preprocessing for LCMS-Based Plasma Metabolite Biomarker Analysis of Depression
3. 学会等名 Metabolomics2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 瀬戸山大樹、加藤隆弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 592-598
3. 書名 精神科（心療内科）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	加藤 隆弘  (Kato Takahiro)  (70546465)	九州大学・大学病院・講師    (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------