

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08066

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治療抵抗性気分障害の病態解明と治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of novel drugs and biomarkers for treatment-resistant mood disorders 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・准教授

研究者番号：90456054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1)気分障害(双極性障害、大うつ病性障害)のバイオマーカー開発を目標とする研究を実施した。既存の気分障害患者および健常者の血液サンプルを用いて、プロテオミクス解析により候補タンパクを同定した。血小板由来増殖因子(PDGF-BB)が双極性障害と大うつ病性障害の鑑別バイオマーカーの候補となることを見出した。治療抵抗性を含む双極性障害患者の縦断的血液サンプルを収集したため、今後、PDGF-BBおよびグリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)を探索していく。

2)新型コロナウイルス感染症パンデミックに対する不安や抑うつ気分、感染防御行動に関する国際アンケート調査を実施し、感染制御に寄与する情報を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国の気分障害患者は127万人いるとされており、新型コロナウイルス感染症の大流行による社会経済状況の変化により自殺者も増えている。そのため双極性障害やうつ病を早期に正確に診断する検査方法や新たな治療薬の開発が必要とされている。本研究では、患者の血液中のタンパク質である血小板由来増殖因子が双極性障害とうつ病とを鑑別することに有用である可能性を見出した。

また新型コロナウイルス感染症に対する不安やうつ気分と感染予防行動との関連をアンケートにより調査して、今後の感染症対策に役立つ情報を提供した。

研究成果の概要(英文)：1) We explored and developed biomarkers for mood disorders, bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD). A proteomics method was used to detect candidate biomarkers. We found that platelet derived growth factor (PDGF-BB) may be a candidate diagnostic biomarker between BD and MDD. We have collected longitudinal samples from patients with BD, including treatment-resistant. We plan to explore PDGF-BB and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) using these newly collected samples.

2) We explored associations among anxiety, depressive mood and precaution behaviors to COVID-19 by using international web-based survey. These results may contribute to overcome the pandemic.

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 血小板由来増殖因子 気分障害 双極性障害 大うつ病性障害 新型コロナウイルス感染症 感染防御行動

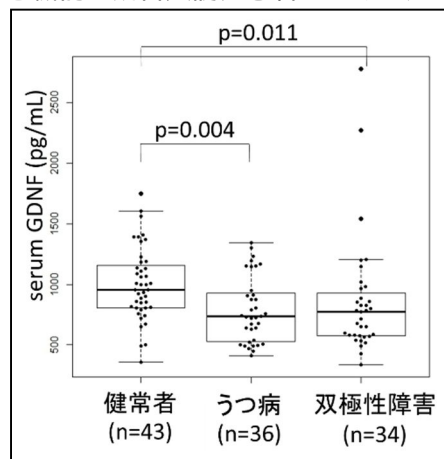
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

気分障害の薬物療法は、大うつ病性障害には抗うつ薬が第一選択であり、双極性障害には抗躁薬や非定型抗精神病薬、気分安定薬が第一選択となっている。しかし、20~25%の患者はそれらの治療に反応しない治療抵抗性を示す。こうした治療抵抗性気分障害患者の社会的負担は大きく、失業や自殺など社会的にも問題になっている。このことから治療抵抗性気分障害の病態解明と新規治療薬の開発が必要とされている。

近年、精神疾患の新規バイオマーカーとしてグリア細胞株由来神経栄養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor: GDNF) が注目されている。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、ドパミンの放出を促進するなどの作用を有する神経栄養因子であることが報告された (Lin LF. et al. 1993; Airaksinen MS. 2002)。

研究代表者は、血清中 GDNF 濃度が、健常者における注意機能と統合失調症患者における注意障害の重症度とに関連することを初めて報告した (Niitsu T. et al. 2014)。この成果を発展させるため、研究代表者は平成 28-30 年度、科研費若手研究 (B) の支援を受け、「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」に取り組んだ。そしてその過程において、薬物治療中かつ抑うつ状態である気分障害 (双極性障害及び大うつ病) 患者の血清中 GDNF 濃度が、健常者に比べて有意に低下し (右図)、重症度と負の相関を示すことを見出した。さらに双極性障害患者においては、血清中 GDNF 濃度が抗躁薬である炭酸リチウムへの治療抵抗性と関連することを初めて報告した (Idemoto K. et al. 2021)。



これらは血清中 GDNF が気分障害のバイオマーカーとなり、治療抵抗性気分障害の病態解明につながる可能性を示唆している。先行研究に照らしても、大うつ病性障害における血液中 GDNF 濃度は低下しているとの結果で一致しており (Takebayashi M. et al. 2006; Lin PY. et al. 2015)、薬物療法抵抗性大うつ病患者では電気けいれん療法が奏功すると血清中 GDNF 濃度が上昇することが報告されている (Zhang X et al. 2009)。一方で、双極性障害における血液中 GDNF 濃度についての結果は一致していない。この背景として、研究代表者らが見出したリチウムへの治療抵抗性が、血液中 GDNF 濃度のばらつきに関連しているものと考えられる。

今回研究代表者らは、治療抵抗性気分障害に対する新規治療薬の候補として、アマンタジン塩酸塩 (商品名: シンメトレル) に注目している。本薬剤は 1959 年に A 型インフルエンザ感染症治療薬として開発され、その後、パーキンソン症候群や脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性の低下の改善効果が確認されて、臨床応用されている。さらに「アマンタジン」は、近年、気分障害の治療で注目されているケタミンと同様に、NMDA 受容体拮抗作用を有する特異な薬効・薬理を有する薬剤である。「アマンタジン」はドパミン神経系への神経保護作用を有しており、これは、アストログリアからの GDNF 発現増強作用と、ミクログリアからの前炎症因子の放出抑制作用によると報告されている (Ossola B. et al. 2011)。このことは、「アマンタジン」が GDNF 発現増強などの作用機序により、治療抵抗性気分障害に対する新規治療薬となる可能性を示唆している。しかし、現在「アマンタジン」の治療抵抗性気分障害への治療効果や、その血清 GDNF 濃度との関連を調査した研究は報告されていない。

2. 研究の目的

治療抵抗性気分障害 (双極性障害及び大うつ病性障害) 患者における血清中 GDNF の役割と、そのバイオマーカーとしての可能性を探索すること。

本研究では、新たな血中バイオマーカーを探索する目的で、プロテオミクス解析技術を用いて、新たな双極性障害とうつ病の鑑別バイオマーカーを探索した。

GDNF 発現増強作用を有する「アマンタジン塩酸塩」の治療抵抗性気分障害治療薬としての可能性を、自主臨床試験を通じて探索すること。

研究開始当初は を予定していたが、2019 年末からの新型コロナウイルス感染症流行に伴う医療提供状況の変化から臨床試験実施が困難となり、新たに を実施することに計画を変更した。

新型コロナウイルス感染症パンデミックと不安及び感染防御行動に関する調査。本研究により、感染症への不安や抑うつ気分と感染防御行動との関連を明らかにして、本邦の感染症対策に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

治療抵抗性気分障害における血液中 GDNF のバイオマーカー研究

【目的】気分障害患者の血液中 GDNF と臨床症状と関連を、治療前後で検討する。

【研究デザイン】探索的、縦断的、ケースコントロール研究

【対象者】双極性障害や大うつ病性障害など抑うつ症状を呈する患者、健常被験者。

「治療抵抗性」=2種類の異なる薬剤を十分な量・期間服用しても効果が乏しい。

【目標症例数】各群 30 症例

【調査項目】・人口統計学的属性、病歴、治療歴、JART25、EQ-5D-5L 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

・臨床症状評価：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 (Bipolar Spectrum Disorder, Ghaemi, 2001, 2002) を使用。

【研究のアウトライン】(初診・入院時) (4-8週間後・退院時)

同意取得 適格性確認 採血・症状評価 治療 採血・症状評価 GDNF 測定 解析

双極性障害およびうつ病患者における新規血清バイオマーカー (PDGF-BB) に関する研究

【目的】気分障害患者の新規鑑別バイオマーカーをプロテオミクス解析により探索する。

【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】双極性障害や大うつ病性障害など抑うつ症状を呈する患者、健常被験者。

【目標症例数】各群 30 症例

【調査項目】は研究 と同一

【方法】被験者 (各群 8 例) の血清中タンパクをプロテオミクス解析 (SomaScan®) により探索。その後、ELISA 法を用いて候補タンパク量を測定し、臨床症状との関連を検討した。

新型コロナウイルス感染症パンデミックと不安及び感染防御行動に関する調査

【目的】病気で治療中の患者とその同伴者、医学部生、一般市民において、COVID-19 への不安と防御行動がどのような関係にあるかを明らかにする。

【研究デザイン】アンケート調査 (アンケート用紙の手交もしくはインターネット調査)

【対象者】成人 (20 歳以上)

1. COVID-19 以外の疾患の診療のために千葉大学医学部附属病院を受診した患者

2. 上記患者に同伴して同院に来院した者 (同伴者)

3. 千葉大学医学部 2 年生から 6 年生

4. 一般市民 (日本および英国、スペイン)

【目標症例数】

1. 受診患者 目標数 200 人

2. 1. の同伴者 目標数 100 人

3. 医学生 目標数 400 人

4. 一般市民 目標数 8000 人 (日本 4000 人、英国 2000 人、スペイン 2000 人)

【調査項目】

・人口統計学的属性、病院来院者にはその理由 (受診者か同伴者)

・臨床症状評価：健康状態評価 (EQ-5D-5L)、健康に対する不安の強さ (健康不安尺度 SHAI)、一般的な不安の強さ (GAD-7)、現在の抑うつの評価 (PHQ-9)

・COVID-19 関連：COVID-19 に対する知識や感染に対する不安、情報収集手段、感染防御行動

【研究のアウトライン】

2020 年 3~4 月に無記名アンケート調査を実施。国内外の一般市民に対しては、WEB 調査会社に依頼して実施。

4. 研究成果

治療抵抗性気分障害における血液中 GDNF のバイオマーカー研究

研究期間中に、治療抵抗性患者を含めた双極性障害患者 60 名の血液サンプルおよび臨床情報を縦断的に収集した。令和 4 年度に血清中 GDNF 値を測定し、当初計画に予定した治療前後でのバイオマーカーと臨床症状の変化との関連を探索的に解析する。

双極性障害およびうつ病患者における新規血清バイオマーカー血小板由来増殖因子 (PDGF-BB) に関する研究

双極性障害 (BD) と大うつ病性障害 (MDD) との鑑別は難しく、早期の鑑別診断を可能とするバイオマーカーの開発が望まれている。本研究では、血小板由来増殖因子 (PDGF) -BB が気分障害の鑑別診断バイオマーカーとなる可能性を検討した。

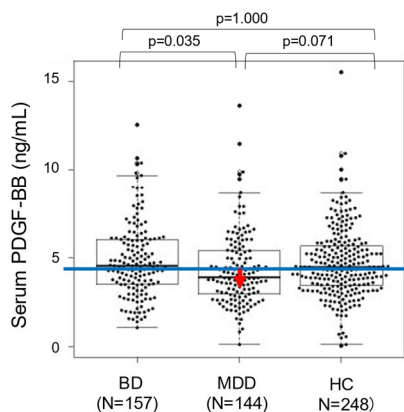
【結果】最初に、BD、MDD および HC 群各 8 例ずつによるプロテオミクス解析を行い、1311 種類のタンパク質から 44 種類の候補となるタンパク質を認めた。ELISA 法で測定可能な PDGF-BB に着目し、6 施設からなる 549 名の参加者 (BD157 名、MDD144 名、HC248 名) を対象とした探索的

な横断的症例対照研究を行った。

MDD群 (4.34 ± 2.07 ng/mL)の血清PDGF-BB値は、BD群 (4.85 ± 2.11 ng/mL)およびHC群 (4.69 ± 1.98 ng/mL)と比較して各々低下または低下傾向であった ($p = 0.035$, $p = 0.071$)。BD群において、バルプロ酸投与群の血清PDGF-BB値 (3.86 ± 1.66 ng/mL)は非投与群 (5.23 ± 2.15 ng/mL)と比較して優位に低下していた ($p < 0.001$)。交絡因子調整後の血清PDGF-BB値は、MDD群はHC群と比較し、うつ状態、寛解状態で各々優位に低下し ($\beta = -0.137$, $p = 0.022$; $\beta = -0.174$, $p = 0.015$)、BD群と比較し、うつ症状、躁症状に関わらず優位に低下していた ($\beta = -0.159$, $p = 0.021$)。

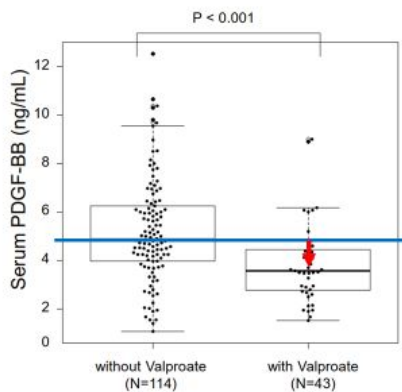
血清PDGF-BB値はBD群とMDD群との鑑別診断バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

血清PDGF-BB値は、うつ病群は双極性障害群よりも有意に低下していた。
交絡因子調整後、うつ病群の血清PDGF-BB値は健常群よりも低下していた。



GLMM(Model1): 年齢、性別、BMIを補正
• HC群と比較し、MDD群で血清GDNF値と負の関連 ($\beta = -0.129$, $p = 0.005$)

双極性障害群では、バルプロ酸非内服群よりもバルプロ酸内服群で低下していた。



新型コロナウイルス感染症パンデミックと不安及び感染防御行動に関する調査

1) 日本における一般市民アンケート調査

感染を拡大させる「スパースプレッダー」となりえる市民の特徴を調査した。9段階リッカート式の調査により、COVID-19の知識に乏しいとの回答が13.3%だった。自身が感染したり他者に感染させたりする不安が全くないとした回答が、それぞれ10.1%および11.7%だった。身体的な悪化に全く心配ないとした回答が10.8%だった。これらの回答はいずれも相互に強く相関していた。COVID-19の知識に乏しい回答者は、情報源へのアクセスや信頼に乏しかった。こうした回答者は、自身の健康状態や感染防御行動（手洗いや人ごみを避ける）などへの関心が乏しかった。

以上の結果から、パンデミックの防止やコントロールするためには、COVID-19の危機に全く関心がない人々に焦点を当て、感染リスクの高い行動を修正することが重要と考えられた。（Shiina A. et al. 2020）

2) 日本と英国、スペインにおける国際比較

COVID-19に対する知識や不安、感染防御行動は、日本よりも英国やスペインで高い傾向にあった。知人に感染者がいる回答者はよりCOVID-19について心配していた。しかし、英国ではほとんどマスクを着用していなかった。日本と比べて、英国とスペインではよりCOVID-19の情報を得ることに熱心だった。スペインの回答者は、公的機関の情報を信用せず、代わりに専門家の意見を信頼する傾向にあった。

以上の結果から、COVID-19の流行速度や、文化的背景、最近の政治的状況が国際間の差異に寄与していると考えられた。（Shiina A. et al. 2021）

3) 千葉大学病院外来患者と同伴者に対するアンケート調査

外来患者1047名、患者の同伴者498名、1)の一般市民3981名の結果を比較検討した。

患者の同伴者が、一般市民よりも積極的に感染防御行動に努めていた。

全般不安を補正しても、健康不安が感染防御行動を促進する傾向にあった。

抑うつ状態が感染防御行動を妨げる可能性が示唆された。

情報を得る頻度の少なさや信頼度の少なさが感染防御行動を妨げる可能性が示唆された。

以上の結果から、千葉大学病院に外来通院している患者の同伴者は、一般市民よりも積極的にCOVID-19に対する感染防御行動をとっており、基礎疾患を有する患者への感染リスクを減らすために、負担が増えている可能性が示唆された。また、感染防御行動は、抑うつ状態（リスク要因）により阻害され、健康不安（保護的要因）により促進される可能性が示唆された。（Idemoto K. et al. 論文投稿準備中）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Niitsu Tomihisa, Oda Yasunori, Idemoto Keita, Ota Kiyomitsu, Liu Jing, Sasaki Tsuyoshi, Nakazato Michiko, Hashimoto Kenji, Iyo Masaomi | 4. 巻 296 |
| 2. 論文標題 Association between serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor and inattention in adult patients with attention deficits/hyperactivity disorder | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Psychiatry Research | 6. 最初と最後の頁 113674 ~ 113674 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2020.113674 | 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 Idemoto Keita, Ishima Tamaki, Niitsu Tomihisa, et al. | 4. 巻 134 |
| 2. 論文標題 Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research | 6. 最初と最後の頁 48 ~ 56 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2020.12.051 | 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 Shiina Akihiro, Niitsu Tomihisa, Kobori Osamu, Idemoto Keita, Hashimoto Tasuku, Sasaki Tsuyoshi, Igarashi Yoshito, Shimizu Eiji, Nakazato Michiko, Hashimoto Kenji, Iyo Masaomi | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Relationship between perception and anxiety about COVID-19 infection and risk behaviors for spreading infection: A national survey in Japan | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Brain, Behavior, & Immunity - Health | 6. 最初と最後の頁 100101 ~ 100101 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbih.2020.100101 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------|
| 1. 著者名 Shiina Akihiro, Niitsu Tomihisa, Kobori Osamu, Idemoto Keita, Hashimoto Tasuku, Sasaki Tsuyoshi, Igarashi Yoshito, Shimizu Eiji, Nakazato Michiko, Hashimoto Kenji, Iyo Masaomi | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Perception of and anxiety about COVID-19 infection and risk behaviors for spreading infection: an international comparison | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annals of General Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 13 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12991-021-00334-6 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Idemoto Keita, Niitsu Tomihisa, Tatsuki Hata, et al. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders and lithium response | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Psychiatry Research | 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) 10.1016/j.psychres.2021.113967 | 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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keita Idemoto, Tomihisa Niitsu, Tamaki Ishima, Tatsuki Hata, Yasunori Oda, Atsushi Kimura, Tasuku Hashimoto, Kenji Hashimoto, Masaomi Iyo |
| 2. 発表標題 Serum platelet-derived growth factor (PDGF)-BB levels as a potential diagnostic biomarker between major depressive disorder and bipolar disorder |
| 3. 学会等名 22nd Annual conference of the International Society for Bipolar Disorders. (WEB) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 井手本啓太、新津富央、石間環、畑達記、小田靖典、木村敦史、亀野陽亮、蓬萊政、山森英長、戸田重誠、菱本明豊、橋本亮太、中込和幸、伊豫雅臣、橋本謙二 |
| 2. 発表標題 気分障害のバイオマーカーとしての血清中血小板由来増殖因子 (PDGF-BB) に関する多施設共同研究 |
| 3. 学会等名 第50 回日本神経精神薬理学会年会 第42 回日本生物学的精神医学会年会 第4 回日本精神薬学会総会・学術集会 (NPBPPP合同年会) 2020年8月21-23日 (WEB開催) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 井手本啓太、新津富央、石間環、畑達記、小田靖典、木村敦史、亀野陽亮、蓬萊政、山森英長、戸田重誠、菱本明豊、橋本亮太、中込和幸、伊豫雅臣、橋本謙二 |
| 2. 発表標題 気分障害のバイオマーカーとしての血清中血小板由来増殖因子 (PDGF-BB) に関する多施設共同研究 |
| 3. 学会等名 第17回日本うつ病学会総会 2021年1月25-31日 (WEB開催) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 井手本啓太、新津富央、畑達記、小田靖典、木村敦史、橋本佐、亀野陽亮、蓬萊政、山森英長、戸田重誠、菱本明豊、橋本亮太、中込和幸、橋本謙二、伊豫雅臣 |
| 2. 発表標題 気分障害のバイオマーカーとしての 血清中グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) に関する多施設共同研究 |
| 3. 学会等名 第16回日本うつ病学会、2019/7/5 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔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 |
|-------|----------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 伊豫 雅臣 (Iyo Masaomi) | | |
| 研究協力者 | 橋本 謙二 (Hashimoto Kenji) | | |
| 研究協力者 | 椎名 明大 (Shiina Akihiro) | | |
| 研究協力者 | 橋本 佐 (Hashimoto Tasuku) | | |
| 研究協力者 | 金原 信久 (Kanahara Nobuhisa) | | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|--------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 佐々木 剛 (Sasaki Tsuyoshi) | | |
| 研究協力者 | 小田 靖典 (Oda Yasunori) | | |
| 研究協力者 | 木村 敦史 (Kimura Atsushi) | | |
| 研究協力者 | 井手本 啓太 (Idemoto Keita) | | |
| 研究協力者 | 太田 貴代光 (Ota Kiyomitsu) | | |
| 研究協力者 | 石間 環 (Ishima Tamaki) | | |

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 |
|---------|---------|