

令和 3 年 4 月 5 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17076

研究課題名（和文）精神疾患患者の脳脊髄液における神経可塑性関連タンパク質の多分子同時解析

研究課題名（英文）Multiplex immunoassay for cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders

研究代表者

秀瀬 真輔（Hidese, Shinsuke）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・リサーチフェロー

研究者番号：50832763

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）：精神疾患の神経可塑性障害仮説を、マルチプレックス免疫アッセイで検証した。その結果、統合失調症患者および双極性障害患者で健常対照者と比べて有意に減少している脳脊髄液中の神経可塑性関連タンパク質が見出された。また、統合失調症、双極性障害、および大うつ病性障害患者の症状と有意に正に相関する脳脊髄液中の神経可塑性関連タンパク質も見出された。これらの所見は、精神疾患の神経可塑性仮説を支持していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって精神疾患病態における神経可塑性障害の関与が示されたことは、神経可塑性を標的として精神疾患の予防や精神症状の回復を図れる可能性を示唆している。今後は、本研究で示された神経可塑性関連分子を参考として、創薬、検査法の開発、非薬物療法のメカニズムの解明などより実用的な研究に繋がることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Neuroplasticity impairment hypothesis in psychiatric disorders was tested using multiplex immunoassay. Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated proteins were significantly decreased in patients with schizophrenia and those with bipolar disorder than in healthy controls. Furthermore, cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels significantly and positively correlated with symptoms in patients with schizophrenia, those with bipolar disorder, and those with major depressive disorder. These findings have supported the neuroplasticity impairment hypothesis in psychiatric disorders.

研究分野：ライフサイエンス / 精神神経科学

キーワード：神経可塑性 精神疾患 脳脊髄液

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、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

精神疾患の神経可塑性仮説は、主として基礎研究における動物モデルで支持されてきた。しかし、その仮説は精神疾患患者を対象とした臨床研究において十分な検証がなされていなかった。そこで、本研究では脳脊髄液中の神経可塑性関連タンパク質を定量して、精神疾患の神経可塑性仮説について検証する計画を立てた。

### 2. 研究の目的

脳脊髄液(Cerebrospinal fluid, CSF)は生きた患者の脳内分子異常を明らかにする上で最適な生体試料であるが、脳脊髄液を用いた精神疾患研究は未だ十分に行われていない。神経可塑性は精神疾患の病態において重要な働きを考えると考えられているが、CSFを用いた精神疾患における神経可塑性関連タンパク質の包括的な検討はなされていなかった。本研究では、大規模なCSFサンプルを用いて、多数の神経可塑性関連タンパク質を磁性マイクロビーズシステムによって同時測定し、得られたCSF中の神経可塑性関連タンパク質の測定値を精神疾患患者と健常者との間で比較し、精神疾患患者の各種臨床情報との関連を調べることで精神疾患のバイオマーカー分子を見出すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

統合失調症(94例)、双極性障害(68例)、大うつ病性障害(104例)の精神疾患患者と年齢・性がマッチした健常対照者(118例)の脳脊髄液(Cerebrospinal fluid, CSF)計384サンプルを用いて、神経可塑性関連タンパク質群を磁性マイクロビーズシステムによる多分子同時測定で定量した。

- (1) R&D社製のHuman Magnetic Luminex Assayで、神経可塑性関連タンパク質のうちCSFを用いた条件検討でその濃度が定量可能な範囲内にあり、かつintra-assayやinter-assayで信頼性の高い測定が可能であった分子の測定値を算出した。
- (2) 健常対照者と統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害との間に有意差を示すCSF中の神経可塑性関連タンパク質があるかを疾患横断的に調べた。
- (3) CSF中神経可塑性関連タンパク質量と陽性・陰性症状評価尺度、ヤング躁病評価尺度、およびハミルトンうつ病評価尺度で測定される精神症状との相関を調べた。

### 4. 研究成果

(1) 脳脊髄液(Cerebrospinal fluid, CSF)中アミロイド前駆体蛋白質(APP, amyloid precursor protein)とグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF, glial cell derived neurotrophic factor)量は統合失調症患者で健常対照者と比べて有意に減少しており、CSF中APPと神経細胞接着分子(NCAM, neural cell adhesion molecule)-1量は双極性障害患者で健常対照者と比べて有意に減少していた(図1)。

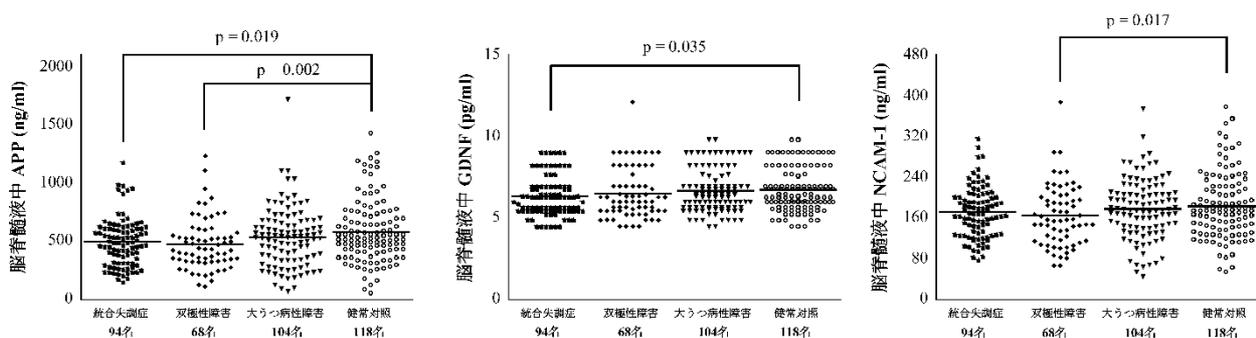


図1 各種精神疾患患者および健常対照者における脳脊髄液中アミロイド前駆体蛋白質(APP)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、および神経接着分子(NCAM)-1量のドットプロット

(2) CSF中肝細胞増殖因子(HGF, hepatocyte growth factor)とS100タンパク質B(S100 calcium binding protein B)量は統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度のうち総スコア、陽性スコア、精神病理スコアと有意に正に相関し(図2)、CSF中S100B量は双極性障害のヤング躁病評価尺度と有意に正に相関し(図3)、CSF中HGFとS100B量は大うつ病性障害患者のハミルトンうつ病評価尺度のうち総スコア、中核サブスケールスコア、睡眠サブスケールスコア、活動サブスケールスコア、身体不安サブスケールスコア、および妄想サブスケールスコアと有意に正に相関していた(図4)。

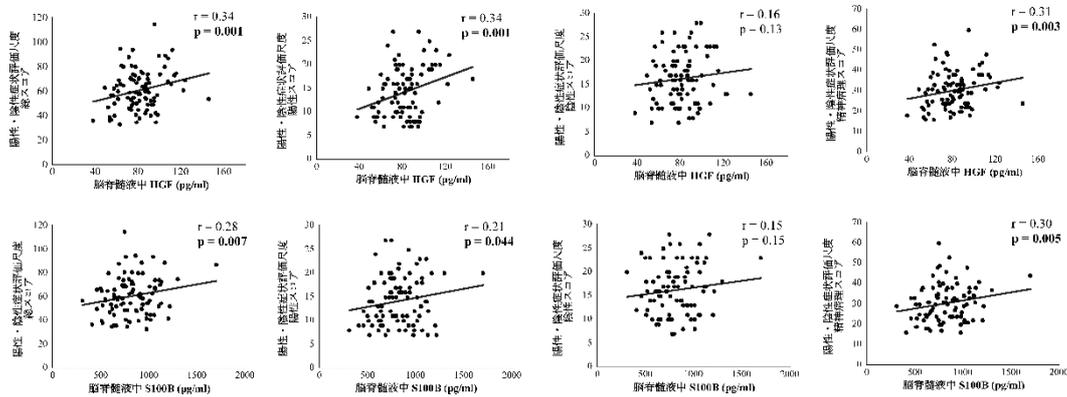


図2 統合失調症患者における脳脊髄液中肝細胞増殖因子(HGF)およびS100 タンパク質 B(S100B)量と症状スコアとの相関を示すドットプロット

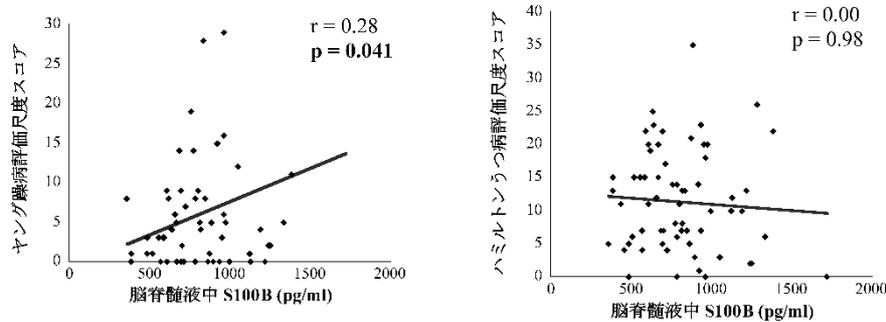


図3 双極性障害患者における脳脊髄液中 S100 タンパク質 B(S100B)量と症状スコアとの相関を示すドットプロット

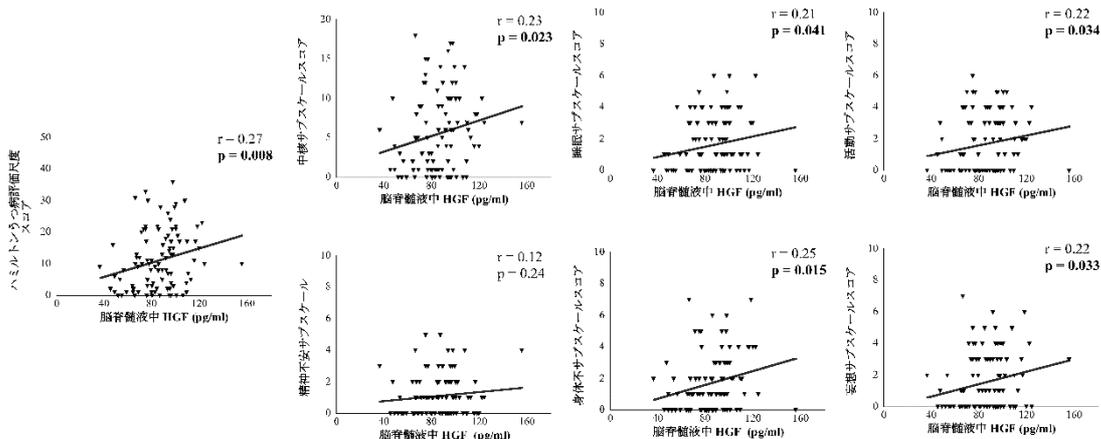


図4 大うつ病性障害患者における脳脊髄液中肝細胞増殖因子(HGF)量と症状スコアとの相関を示すドットプロット

CSF 中 APP および GDNF は統合失調症、CSF 中 APP および NCAM は双極性障害の特性マーカーと考えられた。興味深いことに、脳脊髄液中の総タンパク質量については各精神疾患で上昇している一方で(データは原著論文に記載)、その他多くの神経可塑性関連タンパク質についても各精神疾患で減少傾向が見られたことから、本研究で得られた統計学的な有意差以上に精神疾患における実際の神経可塑性障害の程度は強いことが示唆された。

CSF 中 HGF および S100B は統合失調症、CSF 中 S100B は双極性障害、CSF 中 HGF は大うつ病性障害の状態マーカーと考えられた。本研究で症状と正の関連を示した HGF および S100B は、精神疾患でみられる血液脳関門の破綻の程度を反映していることが示唆された。

本研究によって得られた所見は、動物モデルで示唆されていた精神疾患の神経可塑性仮説を支持するものであり、神経可塑性障害からの回復が精神疾患患者の治療標的になることを示唆するものである。本研究の成果をもとに、神経可塑性と精神疾患に関する研究が国内外と問わずさらに進展することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shinsuke Hidese, Kotaro Hattori, Daimei Sasayama, Takuya Tsumagari, Tomoko Miyakawa, Ryo Matsumura, Yuuki Yokota, Ikki Ishida, Junko Matsuo, Sumiko Yoshida, Miho Ota, and Hiroshi Kunugi	4. 巻 10
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: A multiplex immunoassay study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-020-0843-5	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------