

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861012

研究課題名(和文)気分障害患者のスプライシングファクターSRp20と脳病態との関連を解明する研究

研究課題名(英文)A NIRS study to elucidate the relationship of splicing factor SRp20 and brain pathology in mood disorder patients

研究代表者

綿貫 俊夫(WATANUKI, Toshio)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80610865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：末梢血中のSRp20mRNA発現量については、適応障害(AjD)と大うつ病性障害(MDD)、双極性障害(BD)、健常者(HC)の4群間で有意差を認めなかった。NIRSにおけるVFT課題中の平均[oxy-Hb]変化量は、HC群に比べてMDD群で両側側頭部を中心に有意に賦活の悪いチャンネルが認められた。また、HC群に比べてAjD群で左側頭部を中心に有意に賦活の悪いチャンネルが認められた。これらの結果から、NIRSによってMDDとAjDを鑑別できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：There was no significant difference among the four groups of adjustment disorder (AjD), major depressive disorder (MDD), bipolar disorder (BD) and healthy control subjects (HC) for SRp20mRNA expression levels in peripheral blood. For the average of [oxy-Hb] change during the VFT in the NIRS, poor significantly activated channels in both the temporal regions were observed in the MDD group than in the HC group. Also, poor significantly activated channels around the left temporal region were observed in AjD group than in the HC group. These results suggest that the NIRS is an important means for differentiating MDD and AjD.

研究分野：気分障害

キーワード：気分障害 SRp20 NIRS

## 1. 研究開始当初の背景

大うつ病性障害(MDD)は様々な社会的要因を背景として増加の一途をたどっており、世界保健機関は「健康生活に支障を来す問題」として、うつ病が2020年には第2位の疾患となることを想定しているなど、その病態解明は喫緊の課題とされている。一方で、MDDなどの気分障害の生物学的病因はいまだ明らかになっていないため、単なる日常ストレスによる抑うつ反応患者に安易に抗うつ薬が処方され、薬剤誘発性に衝動性が高まるなどの社会問題を引き起こし、気分障害の病態解明や心理社会的影響を評価する重要性が増してきている。

近年、不適切な選択的スプライシングが多くの神経疾患や精神疾患に関連していることが報告されている。その選択的スプライシングの制御機構において、最も代表的な分子の一つがSRプロテインスプライシング因子である。中でもSRp20は、MDDとの関連が指摘されているカルシトニン/カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の選択的スプライシングに関与していることが報告されている。われわれはこれまで気分障害患者の末梢血を用いて、気分障害患者のSRp20mRNA発現量異常について初めて報告した。この変化はMDD患者には認められず、双極性障害(BD)患者に特異的であったことから、MDDとBDの鑑別を可能にするバイオロジカルマーカーとなりうる可能性を秘めていた。しかしながら、SRp20mRNA発現量異常が気分障害のバイオロジカルマーカーとなるためには、適応障害(AjD)のような心理社会的ストレスによる抑うつ反応では発現量異常が見られないことを示す必要があるが、これは示されていない。

マウスを用いた実験で、学習課題を行うと海馬におけるSRp20mRNAの発現量が増加することが報告されている。SRp20が海馬以外の脳部位でも刺激によって変化するのかわ

かは明らかでないが、脳内における様々な標的遺伝子に作用して、スプライシングパターンを変化させている可能性が考えられる。そのため、様々な精神疾患への関与が期待されるが、いまだヒトの脳での検討は十分に行われていない。今回われわれは気分障害患者に対して、Near-infrared spectroscopy (NIRS)を用いて気分制御に関わる前頭前野などの脳機能について評価を行い、その機能異常と末梢血中のSRp20mRNA発現量との間にどのような関連があるのかを明らかにする。さらに今回の研究では、気分障害患者に適応障害患者を加えて、MDDよりも遺伝的・生物学的要因を強く受けるBDと、心理社会的ストレスの影響を強く受けるAjDとを比較することによって、生物学的要因と心理社会的要因がSRp20mRNA発現量と気分制御にかかわる脳部位にどのように関与しているかを明らかにする。

方法論的には、末梢での遺伝子発現の変化が、中枢での発現量の変化を反映するかは明らかになっていないが、気分障害関連の遺伝子において、末梢と中枢で共通して遺伝子発現が変化しているという報告は多く存在し、注目を集めている。ヒトの生体試料を用いてこの異常と脳機能との関連を検討した研究は他になく、さらに生物学的要因と心理社会的要因をバイオマーカーを用いて区別する検討は、非常に独創性の高い研究であると言える。予想される結果は、SRp20mRNA発現量や脳機能の異常はBDで最も強く、次いでMDDで、AjDと健常者(HC)は同等であると考えている。これらが明らかになると、生物学的要因に基づいた鑑別診断が可能となり、より適切な治療を患者に提供でき、誤診の予防、誤投薬の予防、医療費コストの削減などわが国における気分障害治療の適正化に寄与することが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究は、選択的スプライシングの制御において中心的役割を担う SR プロテインスプライシングファクターの1つである SRp20 が気分障害患者の脳病態にどのような影響を及ぼしているかを解明することを目的とする。気分障害患者、適応障害患者および健常者の末梢血中の SRp20mRNA の発現量を測定するとともに、NIRS を用いてうつ症状を持つ患者の鑑別診断補助検査として用いられている verbal fluency task(VFT)課題を施行した。これらの結果から、患者と健常者で末梢での SRp20mRNA の発現量を評価し、NIRS で気分制御に関わる脳部位の機能的異常との関連を評価した。

## 3. 研究の方法

山口大学医学部附属病院精神科神経科に通院または入院中の気分障害患者、適応障害患者をリクルートし、山口大学医薬品等治験・臨床研究等審査委員会(IRB)により承認を受けた文書を用いて研究に関する説明を行い、文書での同意が得られた患者のみ本研究に参加した。診断には M.I.N.I および M.I.N.I plus を用いた。病院所有の NIRS ETG4000(Hitachi Medico.)を使用して、VFT 課題を行い、脳機能の評価を行った。また、the Japanese version of the National Adult Reading test(JART)を用いて簡易な知能指数評価を行い、17 項目ハミルトンうつ病評価スケール(HAM-D)を用いてうつ状態の評価を行った。更にストレス因子の大きさについて社会的適応評価尺度質問票(SRRS)を用いて評価した。合わせて午前中に採血を行い末梢血中の SRp20 mRNA 発現量を解析した。

## 4. 研究成果

年齢、性別、利き手、知能指数が統計的に一致している双極性障害患者 20 名、大うつ病性障害患者 25 名、適応障害患者 18 名、健

常者 23 名を今回の研究の対象とした。

全被験者から採取した末梢血中の SRp20mRNA 発現量を測定し、NIRS、診断面接、評価尺度の記入を行った。SRp20mRNA 発現量は GAPDHmRNA 発現量で補正し、一元配置分散分析の後、Dunnett test の多重比較検定を行い 4 群間で比較した。NIRS については、鑑別診断補助検査と同様 VFT 課題を施行し、全 52 チャンネル中の 31 チャンネルを用いて、VFT 中の[oxy-Hb]のグラフから、NIRS パラメーター(積分値、重心値、傾き)を求めて 4 群間で比較した。また、平均[oxy-Hb]変化量をチャンネルごとに *t*-検定を用いて 2 群間比較し、False discovery rate(FDR)補正を行った。最後に SRp20mRNA 発現量と HAM-D、SRRS、NIRS パラメーター、チャンネルごとの平均[oxy-Hb]変化量との Pearson 相関係数を求めた。

### (1)SRp20mRNA 発現量の解析結果

SRp20mRNA 発現量については 4 群間で有意差を認めなかった。

### (2)NIRS の結果

NIRS パラメーターである積分値、重心値、傾きに関して 4 群間で比較したが、いずれも有意差を認めなかった。

チャンネルごとの平均[oxy-Hb]変化量については、HC 群に比べて MDD 患者群で両側側頭部を中心に有意に賦活の悪いチャンネルが認められた。また、HC 群に比べて AjD 患者群で左側頭部を中心に有意に賦活の悪いチャンネルが認められた。しかしながら、BD 患者群と HC 群については、有意差のあるチャンネルは認められなかった。また、BD 患者群、MDD 患者群、AjD 患者群同士でも有意差のあるチャンネルは認められなかった。

### (3)SRp20mRNA 発現量と NIRS の相関

SRp20mRNA 発現量と HAM-D、SRRS、NIRS パラメーター、チャンネルごとの平均[oxy-Hb]変化量については、いずれも有意な相関を認めなかった。

#### (4)考察

今回の結果では、以前確認された気分障害患者における SRp20mRNA の発現量異常を再現することができなかった。その理由としては、既報の平均 HAM-D(MDD:  $25.9 \pm 1.9$ 、BD:  $24.6 \pm 1.1$ )に比べて今回対象とした患者群の平均 HAM-D(AjD:  $16.4 \pm 5.3$ 、MDD:  $18.3 \pm 6.3$ 、BD:  $14.9 \pm 6.3$ )が低値であったことが影響した可能性が考えられた。

今回の NIRS の結果からは、VFT 課題中の右側頭部の賦活の違いによって MDD と AjD を鑑別でき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1件)

綿貫俊夫、抑うつ状態におけるSRp20と脳機能との関連の検討、第34回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2015年9月4日、夢海游(兵庫県洲本市)

〔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〕

ホームページ等

なし

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

綿貫 俊夫 (WATANUKI , Toshio)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80610865

##### (2)研究分担者

なし

#### (3)連携研究者

なし