

令和元年6月18日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19239

研究課題名(和文)自殺関連血中バイオマーカーからの自殺予測およびパターンの探索

研究課題名(英文) Searching for the suicide-related blood biomarker and suicide risk

研究代表者

土嶺 章子 (Tsuchimine, Shoko)

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・科研費研究員

研究者番号：60649044

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)：1) 健常男性において新奇性追求の一部の項目である浪費のスコアとフリーテストステロンに正の相関が見られた。フリーテストステロンの量が多い男性では衝動性が高い可能性が示唆された。2) 児童思春期のうつ病患者では血中のアラキドン酸(AA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、葉酸が低値を示した。しかし脳由来神経栄養因子(BDNF)に差は認められなかった。3) うつ病、躁うつ病、統合失調症の患者では血中オレキシン濃度の低下が認められた。特に躁うつ病では顕著であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在までのところ自殺リスクの高い者を認識するツールはなく心理検査や臨床症状から判断する他ない。ゆえに血液から自殺に関するより量的で客観的指標(バイオマーカー)を確立できれば、心理検査および臨床症状の評価と組み合わせた包括的な自殺予防対策が可能となり、自殺行動に対してハイリスクな患者のスクリーニングや効果的かつ早期の介入を行うことができる。

研究成果の概要(英文)：1) Free testosterone was slightly but significantly associated with extravagance (NS3), a subscale of novelty seeking. These results indicate the possibility that free testosterone has a small influence on novelty seeking in healthy Japanese male subjects. 2) Serum levels of DHA, AA, and folate levels in the patients group were statistically lower than those in the control group, while serum levels of BDNF were not different between cases and controls. 3) Mean orexin-A levels were significantly different across the four diagnostic groups. In particular, the patients with BD showed significantly lower orexin-A levels than did the controls.

研究分野：精神生物学

キーワード：血中バイオマーカー うつ病 人格特性

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

1. 研究開始当初の背景

自殺死亡者は毎年3万人で、特に50歳代の働き盛りの割合が高く深刻な問題である。申請者が所属する東北地区は自殺率が高く、自殺の要因として生活基盤などの生活要因については研究が行われているが、エビデンス・ベースドな自殺予防はできていないのが現状である。現在自殺の予防については、自殺リスクの高い方、例えば、うつ状態、失業、依存症の方に対して直接聞き取り調査や面接をすることで自殺の可能性を探るくらいでしか自殺の危険度を評価するツールがない。実際の精神科臨床において、自殺リスクの高い方の内なる思いや考えを読み取るため、行動や態度など客観的な指標が重要である。しかしながら、このようなアプローチは、情報として不十分で正確性や予測能力に欠ける。また、自殺を考える誰しもが、その思いを医療従事者をはじめ家族や知人に知らせることなく自らの命を断っている場合も少なくない。ゆえに自殺の予測や予防するには、より量的で客観的方法(バイオマーカー)の早急な実用化が必要で、自殺予防の観点から社会的な意味合いも大きいと考えられる。

国内外の研究において自殺行動に関連する生物学的な指標を探索する試みは、自殺完遂者の死後脳を用いていくつかの研究で行われている。例えば脳におけるポリアミンシステムの障害、脂肪代謝や免疫反応の異常などが報告されている(Chen et al. Neuropsychopharmacology 2010, Lalovic et al. J Affective Disord 2010, Kim et al. BMC Genomics 2007, Purselle and Nemeroff. Neuropsychopharmacology 2003)。しかしながら実際の臨床現場においては血液サンプルを用いた自殺のリスクファクターのバイオマーカーの検討が現実的である。先行研究では、血液を用いて自殺行動関連遺伝子を探索した研究はほとんどなく、Le-Niculescu et al. (Molecular Psychiatry 2013)らは自殺行動に特徴的な遺伝子を網羅的解析により免疫系をはじめとした6つの遺伝子まで絞り込んでいる。本研究では、自殺関連遺伝子について検討を行い、実際の臨床上の自殺予測マーカーになる可能性を探る。自殺行動をとる者は衝動性や攻撃性といった特徴的な人格特性を持ち、意思決定や遂行機能などの認知機能の低下も報告されている。人格特性や認知機能はドーパミン系やセロトニン系のような神経伝達系と関連があると言われており、人格や気分に関わる遺伝子や血中タンパク質に着目して自殺念慮と関連のあるバイオマーカーを探る。

2. 研究の目的

本研究では自殺のリスクファクターの高い精神疾患患者を対象に、パーソナリティや疾患の病態に関連した遺伝子またはタンパク質について健常者との比較を行う。また、症状やパーソナリティと相関する遺伝子やタンパク質を同定し、客観的なバイオマーカーを探索する。これにくわえて、栄養学的側面からのアプローチも行った。

3. 研究の方法

本研究に同意の得られた健常者、統合失調症患者、うつ病患者、躁うつ病患者を対象とし、症状評価は陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)、17項目版ハミルトンうつ病評価尺度(HAMD-17)で行った。健常者にのみ、240項目の日本語版 Temperament and Character Inventory(TCI)を施行し人格特性の評価を行った。また、児童思春期の患者には必要に応じてうつ評価として Beck Depression Inventory-II (BDI-II) と Depression Self Rating Scale for Children (DSRSC) を用いた。測定した血漿中のタンパク質または栄養素は、不飽和脂肪酸、脳由来神経栄養因子(BDNF)、葉酸、総テストステロン、遊離テストステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)、オレキシニンで、これらの濃度の測定にはELISA法、ガスクロマトグラフィー法、CLEIA法を適宜用いた。なお、本研究は弘前大学医学部倫理委員会または国立精神・神経医療研究センターの承認後試行された。

4. 研究成果

(1) 児童思春期うつ病における多価不飽和脂肪酸、葉酸、BDNFについて

大人や老年期のうつ病患者では、血清中の多価不飽和脂肪酸(PUFAs)や葉酸などの栄養指標やBDNFの濃度が低いという報告がある。しかし、子供のうつ病ではこれらの指標についてはエビデンスが乏しい。本研究では、子供のうつ病患者における血清中の不飽和脂肪酸と葉酸にくわえ、BDNFの濃度を測定し健常群と比較検討した。対象はうつ病と診断された女兒(n=24、11-19歳)と年齢・性別をマッチさせたコントロール群(n=26)であった。多価不飽和脂肪酸に関して、子どものうつ病ではアラキドン酸($p < 0.001$)、ドコサヘキサエン酸(DHA)($p = 0.001$)および葉酸濃度($p = 0.01$)が有意に低値を示した。他の多価不飽和脂肪酸濃度に差はなかった。BDNF濃度は健常児に比較し差はなかった。これまでの研究同様、子どものうつ病においても健常者と比較して多価不飽和脂肪酸と葉酸の値は低下していた。しかし、子供のうつ病では大人でみられていたようなBDNFの低下は認めなかった。血清中BDNF濃度の低下はうつ病のバイオマーカーとして考えられてきた。しかし、子どものうつ病においては栄養指標の低下は認められたものの、BDNF濃度は健常者と変わらなかったことから、大人と子どものうつ病では病態が異なる可能性が考えられた。

(2) 衝動性に対する男性ホルモンの影響について

アンドロゲンはヒトや動物において感覚探索、外向性、および新規性探索などの行動と関連

している。アンドロゲンは衝動性の高さとも関連しており、これが自殺行動に結び付くと考えられている。本研究では、健常な日本人男性被験者 (n = 178) を対象に、血清中の総テストステロン、遊離テストステロン、DHEA-S の血中濃度と人格特性の構成要素のひとつである新奇性追求が関連するかどうかを調べた。健常男性では新奇性追求のサブスケールである浪費のスコアとフリーテストステロンと有意な関連を認められた ($r = 0.176, p = 0.017$)。しかし、総テストステロンとその代謝産物である DHEA-S は新奇性追求との関連性は認められなかった。フリーテストステロンは総テストステロンとは異なり、生理活性を持つタイプの男性ホルモンであり、フリーテストステロンの量が多い男性では衝動性が高い可能が示唆された。

(3) 精神疾患患者における血漿中オレキシン濃度と臨床症状との関連について

オレキシンは視床下部で産生される神経ペプチドの一種であり、モノアミンやコリン作動性システムの制御を介して摂食行動や睡眠覚醒の調節に重要な役割を担うと考えられている。オレキシンは睡眠や摂食だけでなく、気分や情動にも関連することが最近の研究では明らかとなってきた。本研究では、精神疾患を有する患者における血漿オレキシン濃度と臨床症状との関連を検討した。本研究に同意の得られた健常者、統合失調症患者、うつ病患者を各群 80 名と躁うつ病患者 40 名を対象とした。精神疾患患者の血中オレキシン濃度は健常者と比較して低下しており、特に躁うつ病患者でより低値を認められた ($p = 0.010$)。健常者の血漿オレキシン濃度の中央値をカットオフ値とした場合、カットオフ値より低い値を示した患者の割合は統合失調症で 73.8% (OR = 2.81, $p = 0.003$)、うつ病で 78.5% (OR = 3.65, $p < 0.001$)、躁うつ病で 87.5% (OR = 7.00, $p < 0.001$) であった。年齢、BMI、精神症状の重症度などの臨床症状や服薬量との相関は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. Shoko Tsuchimine, Kotaro Hattori, Miho Ota, Shinsuke Hidese, Toshiya Teraishi, Daimei Sasayama, Hiroaki Hori, Takamasa Noda, Sumiko Yoshida, Fuyuko Yoshida, Hiroshi Kunugi. Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019 (Accepted)
2. Tsuchimine S, Kaneda A, Yasui-Furukori N. Serum x03C9;-3 and x03C9;-6 Fatty Acids Are Not Associated with Personality Traits in Healthy Japanese Young People. *Neuropsychobiology*. 2016;73:249-53. doi: 10.1159/000446920.
3. Ogawa S, Tsuchimine S, Kunugi H. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in depressive disorder: A meta-analysis of historic evidence. *J Psychiatr Res*. 2018;105:137-146. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.08.028.
4. Tsuchimine S, Sugawara N, Yasui-Furukori N. Increased levels of CREB in major depressive patients with antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 2018;263:296-297. doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.077.
5. Tsuchimine S, Kaneda A, Nakamura K, Yasui-Furukori N. The relationships between androgens and novelty seeking in healthy Japanese men. *Psychiatry Res*. 2015 Jan 30;225:175-178. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.013.
6. Tsuchimine S, Saito M, Kaneko S, Yasui-Furukori N. Decreased serum levels of polyunsaturated fatty acids and folate, but not brain-derived neurotrophic factor, in childhood and adolescent females with depression. *Psychiatry Res*. 2015 Jan 30;225:187-190. doi: 10.1016/j.psychres.2014.11.018.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Shoko Tsuchimine, Norio Sugawara, Hiroshi Kunugi, Norio Yasui-Furukori. Increased levels of CREB and pCREB in major depressive patients with antidepressant treatment. 31st The International College of Neuropsychopharmacology; CINP2018. June 16-19, 2018. Vienna, Austria.
2. Shoko Tsuchimine, Kotaro Hattori, Miho Ota, Shinsuke Hidese, Toshiya Teraishi, Daimei Sasayama, Hiroaki Hori, Takamasa Noda, Sumiko Yoshida, Fuyuko Yoshida, Hiroshi Kunugi. Reduced plasma orexin-A levels in patients with schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. 第 41 回日本神経科学大会. 2018 年 7 月 26-29 日. 神戸市
3. 土嶺 章子, 服部 功太郎, 太田 深秀, 秀瀬 真輔, 寺石 俊也, 篠山 大明, 堀 弘明, 野田 隆政, 吉田 寿美子, 吉田 冬子, 功刀 浩. 精神疾患患者における血漿中オレキシン濃度と臨床症状との関連. 第 36 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会. 2017 年 10 月 28 日. 東京
4. Shoko Tsuchimine, Shinichiro Ochi, Misuzu Tajiri, Yuichiro Suzuki, Norio Yasui-Furukori. Effects of CYP2C19 genotype on steady-state plasma concentrations of escitalopram and desmethyl metabolite in Japanese depressed patients. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; CINP2016. June 3-5, 2016. Soul, Korea.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。