

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15439

研究課題名(和文) うつ病における¹³C-トリプトファン呼気ガス検査の有用性に関する検討研究課題名(英文) Study on the clinical use of (¹³)C-tryptophan breath test in depressive disorder

研究代表者

功刀 浩 (Kunugi, Hiroshi)

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・部長

研究者番号：40234471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病のキヌレニン仮説に基づき、安定同位体でラベルしたトリプトファン(Trp)服用後の呼気ガス検査(¹³C-TBT)の有用性を検討した。対象は18人の大うつ病と24人の健常者(第1サンプル)、18人の大うつ病、15人の統合失調症、21人の健常者(第2サンプル)である。¹³C-Trp 150mg摂取後、呼気中¹³CO₂/¹²CO₂比を180分測定した。¹³CO₂累積回収率は健常者と比較してうつ病で有意に高く、統合失調症は有意差がなかった。血漿Trp濃度や抗うつ薬量は¹³C-TBT所見と負の相関を示した。以上から、¹³C-TBTはTrp-キヌレニン系が亢進したうつ病を検出する有用な検査である。

研究成果の概要(英文)：Altered tryptophan-kynurenine metabolism has been implicated in major depressive disorder (MDD). The ¹³C-tryptophan breath test (¹³C-TBT) is a noninvasive, stable-isotope tracer method in which exhaled ¹³CO₂ is attributable to tryptophan catabolism via the kynurenine pathway. Subjects were 18 patients with MDD (DSM-IV) and 24 age- and sex-matched controls in the 1st sample, and 18 with MDD, 15 with schizophrenia, and 21 controls in the 2nd sample. ¹³C-tryptophan (150mg) was orally administered and the ¹³CO₂/¹²CO₂ ratio in the breath was monitored for 180 min. The cumulative recovery rate (CRR) was significantly higher in patients with MDD than in controls for both samples, while no significant difference was found between schizophrenia patients and controls in the 2nd sample. Plasma tryptophan levels and antidepressant dose correlated negatively with ¹³C-TBT. Our results suggest that ¹³C-TBT is a useful test to detect increased tryptophan-kynurenine metabolism in MDD.

研究分野：精神医学

キーワード：安定同位体 呼気ガス検査 トリプトファン キヌレニン うつ病 脳脊髄液 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

少なくとも一部のうつ病の病態として、炎症が関与していることが指摘されており、特に、トリプトファンを代謝する酵素 Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) は、炎症性サイトカインにより活性化され、その結果としてキヌレニン経路の代謝産物が増加し、神経毒性をもつキノリン酸が増加すると共にセロトニンの産生が減少してうつ病を発症するメカニズムが提唱されている(慢性炎症仮説、キヌレニン仮説)(Maes et al, 2011)。これと軌を一にして、インターフェロンで治療を受けた者はうつ状態になり易いが、脳脊髄液中のキヌレニン濃度が高いという報告がある(Raison et al, Mol Psychiatry, 2010)。また、申請者らは、うつ病患者の脳脊髄液中では炎症性サイトカイン IL-6 が上昇していることを報告し(J Psychiatr Res, 2013)、うつ病患者において血漿中トリプトファン濃度が低いことを示した(J Clin Psychiatry, 2014)。

近年の技術革新により、安定同位体を用いた呼気ガス検査が医学に応用されるようになり、非侵襲的かつ簡便であるという特徴を持つ。トレーサー実験による解析は、標識された前駆物質の生体内の代謝動態をリアルタイムに反映する利点もある。申請者のグループは、安定同位体 ^{13}C で標識したフェニルアラニンを用いた呼気ガス検査を用いて、統合失調症患者は健常者と比較してフェニルアラニンの代謝が低下していることを初めて報告した(Transl Psychiatry, 2012)。しかし、この検査では、うつ病患者と健常者との間に有意差がみられなかった。今回、トリプトファンを ^{13}C で標識した呼気ガス検査を用いて、慢性炎症を基盤として発症するうつ病のバイオマーカーとなるかについて検討することを立案した。 ^{13}C -トリプトファン呼気ガス検査の精神疾患への応用はこれまで報告がなく、独創的でチャレンジングな試みであ

る。

2. 研究の目的

本研究は、大うつ病の炎症-キヌレニン仮説に基づき、同疾患の診断や類型化に役立つバイオマーカーとして、安定同位体でラベルしたトリプトファン(^{13}C -トリプトファン)服用後の呼気ガス検査の有用性について検討することを目的とする。さらに、この検査が、脳内のトリプトファンやキヌレニン濃度と関連するか否かについて脳脊髄液検体を用いて明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

<対象>

第 サンプル：精神疾患簡易構造化面接法(MINI)や診療録情報に基づいて精神科医によって、DSM-5の大うつ病と診断された患者 18 名、年齢・性がマッチした健常者 24 名である。肝機能や腎機能で異常がある者は除外した。

第 サンプル：上記に基づいて診断した大うつ病患者 18 名、統合失調症 15 名、健常者 21 名である。

< ^{13}C トリプトファン呼気ガス検査>

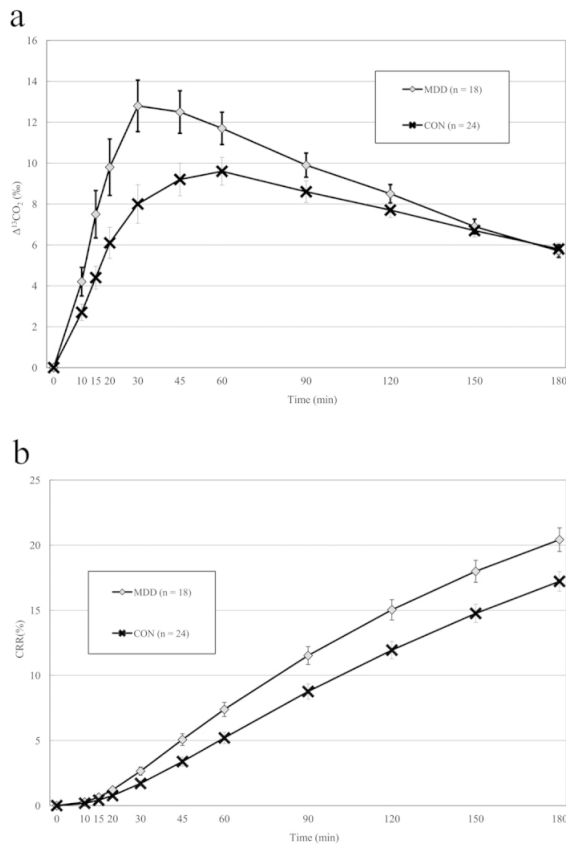
検査当日 0 時以降は絶食とし、午前 10 時に 10cc 静脈採血する(肝機能・炎症所見など生化学的検査のため)。その後 ^{13}C で標識されたトリプトファン 150mg を服用し、服用直前、10 分後、15 分後、20 分後、30 分後、45 分後、60 分後、90 分後、120 分後、150 分後、180 分後(計 10 回)に呼気を 250ml のアルミバッグに回収する。赤外分光分析装置 UBiT-IR300[大塚電子]を用いて呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ を測定し、時間経過をプロットした。

4. 研究成果

<第 サンプルの結果>

$^{13}\text{CO}_2$ の排出量は、健常者と比較して、うつ病患者で有意に増加しており、うつ病ではトリプトファン-キヌレニン経路が活性

化していることを明らかにした(Sci Rep, 2015)。図 1 は、大うつ病と健常者における呼気中の $\Delta^{13}\text{CO}_2$ の時間経過 (a) と cumulative recovery rate (CRR; %)(b)を示す。



この報告は、 ^{13}C -トリプトファン呼気ガス検査を精神疾患に応用した世界初の成果である。

< 第 サンプルの結果 >

$^{13}\text{CO}_2$ の排出量は、健常者と比較して、うつ病患者で有意に増加していることを確認した。しかし、統合失調症と健常者の間で有意差を認めなかった。また、 $^{13}\text{CO}_2$ 排出量は、血漿中トリプトファン濃度と有意な負の相関を示したことから、トリプトファン-キヌレニン経路の活性化の指標となることが確認された。また、 $^{13}\text{CO}_2$ 排出量は抗うつ薬の服用量と負の相関を示したことから、抗うつ薬はこの経路を抑制する可能性が示唆された。なお、抗精神病薬の服用量と有意な相関は認められなかった。上記の被験者のうち、うつ病 12 名、統合失調

症 14 名、健常者 13 名から同意を得て、脳脊髄液を採取した。脳脊髄液中のキヌレニン系代謝物の測定を開始した。

以上から、本検査はうつ病に特徴的な異常であること、抗うつ薬で緩和されることなどが明らかになった。脳内分子動態との関連はさらに症例数を増やして、今後明らかにする予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

1) Teraishi T, Hori H, Sasayama D, Matsuo J, Ogawa S, Ota M, Hattori K, Kajiwara M, Higuchi T, Kunugi H. ^{13}C -tryptophan breath test detects increased catabolic turnover of tryptophan along the kynurenine pathway in patients with major depressive disorder. Sci Rep. 2015 Nov 3;5:15994. doi: 10.1038/srep15994.

2) 寺石俊也、功刀浩 : キヌレニン経路. 分子精神医学, 16 (4) : 47-49, 2016

[学会発表](計 1 件)

寺石俊也, 堀弘明, 篠山大明, 松尾淳子, 小川眞太郎, 太田深秀, 服部功太郎, 梶原正宏, 功刀浩 : ^{13}C -トリプトファン呼気検査による、うつ病のキヌレニン仮説についての検討. 第 38 回日本生物学的精神医学会 第 59 回日本神経化学会大会合同年会, 福岡, 2016 年 9 月 9 日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

なし

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

国立精神・神経医療研究センター神経研究所

疾病研究第三部ホームページ：
<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r3/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

功刀 浩 (KUNUGI Hiroshi)

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・部長

研究者番号：40234471

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

寺石俊也 (TERAISHI Toshiya)