

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07514

研究課題名（和文）精神疾患病態における神経ペプチドの役割に関する検討

研究課題名（英文）Investigation of the Role of Neuropeptides in the Pathogenesis of Psychiatric Disorders

研究代表者

秀瀬 真輔 (Hidese, Shinsuke)

帝京大学・医学部・助教

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）：脳脊髄液中の神経ペプチド濃度はとても低く信頼性の高い測定ができなかったため、血漿検体を用いて測定を実施することにした。マルチプレックス・イムノアッセイ法を用いて統合失調症患者149名、双極性障害患者115名、大うつ病性障害患者186名、健常対照者350名から成る合計800サンプルで血漿中神経ペプチド値の測定を行った。その結果、いずれの神経ペプチドも統合失調症、双極性障害、ないし大うつ病性障害患者で健常対照者と比べて有意差がなかった。又、いずれの神経ペプチドも統合失調症、双極性障害、ないし大うつ病性障害患者の症状や各患者ないし健常対照者の認知機能と有意な相関を示さなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のデータから、少なくとも今回測定した血漿中神経ペプチド（ α -メラニン細胞刺激ホルモン、 β -エンドルフィン、ニューロテンシン、オキシトシン、サブスタンスP）値は統合失調症、双極性障害、および大うつ病性障害の特性ないし状態マーカー分子として機能していないことが示唆された。又、脳脊髄液ではそれら5種類の神経ペプチドの測定が困難なことが明らかになった。今後は中枢神経系の状態を直接的に可視化することができる脳内分子イメージング等の手法で主要な精神疾患の病態における神経ペプチドの役割について検討が行われることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Since cerebrospinal fluid neuropeptide levels were too low to be reliably measured, we decided to perform the experiment using plasma samples. Using multiplex immunoassay method, plasma neuropeptide levels were measured in a total of 800 samples consisting of 149 patients with schizophrenia, 115 patients with bipolar disorder, 186 patients with major depressive disorder, and 350 healthy controls. The results showed that none of the neuropeptides were significantly different in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder compared to healthy controls. Furthermore, none of the neuropeptides showed significant correlations with symptoms in schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder patients, or with cognitive function in the patients or healthy controls.

研究分野：精神神経科学関連

キーワード：精神疾患 神経ペプチド 脳脊髄液 血漿

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経ペプチドはニューロンが分泌する神経伝達を媒介するホルモンであり、脳内で痛覚、摂食、生殖など特徴的な生理活性を示すことが知られている。本研究は、主要な精神疾患の病態に神経ペプチドが関与するという仮説のもとに実施した。

2. 研究の目的

本研究では、多数分子を同時測定できるマルチプレックス・イムノアッセイの手法を用いて、主要な精神疾患患者と健常対照者の大規模な症例数の脳脊髄液及び血漿中に含まれる5種類の主要な神経ペプチドを定量した。そして得られた神経ペプチドの測定データと主要な精神疾患の診断及び臨床情報との関連を調べることで主要な精神疾患のバイオマーカー分子を探索した。

3. 研究の方法

脳脊髄液及び血漿検体を用いて MAGPIX システムで神経ペプチド測定の条件検討を行った。その結果、脳脊髄液中の濃度はとても低く信頼性の高い測定ができなかったことから、血漿検体を用いて本測定を実施することにした。本測定は、統合失調症患者149名、双極性障害患者115名、大うつ病性障害患者186名、健常対照者350名から成る合計800サンプルに対して行って、5種類の血漿中神経ペプチド(-メラニン細胞刺激ホルモン、 -エンドルフィン、ニューロテンシン、オキシトシン、サブスタンスP)値の測定に成功し有効なデータが得られた。

- (1) **各種精神疾患患者と健常対照者で差異を示す特性マーカー探索**：統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害患者と健常対照者との間に有意差を示す血漿中神経ペプチド値を疾患横断的に比較した。
- (2) **精神症状、認知機能との相関を示す状態マーカー探索**：血漿中神経ペプチド値と陽性・陰性症状評価尺度、ヤング躁病評価尺度、ハミルトンうつ病評価尺度、統合失調症認知機能簡易評価尺度、及びウエクスラー記憶検査との相関を疾患群毎及び健常対照群で調べた。

4. 研究成果

解析の結果、いずれの神経ペプチドも統合失調症、双極性障害、ないし大うつ病性障害患者で健常対照者と比べて有意差がなかった(図)。また、いずれの神経ペプチドも統合失調症、双極性障害、ないし大うつ病性障害患者の症状や各疾患患者ないし健常対照者の認知機能と有意な相関を示さなかった。

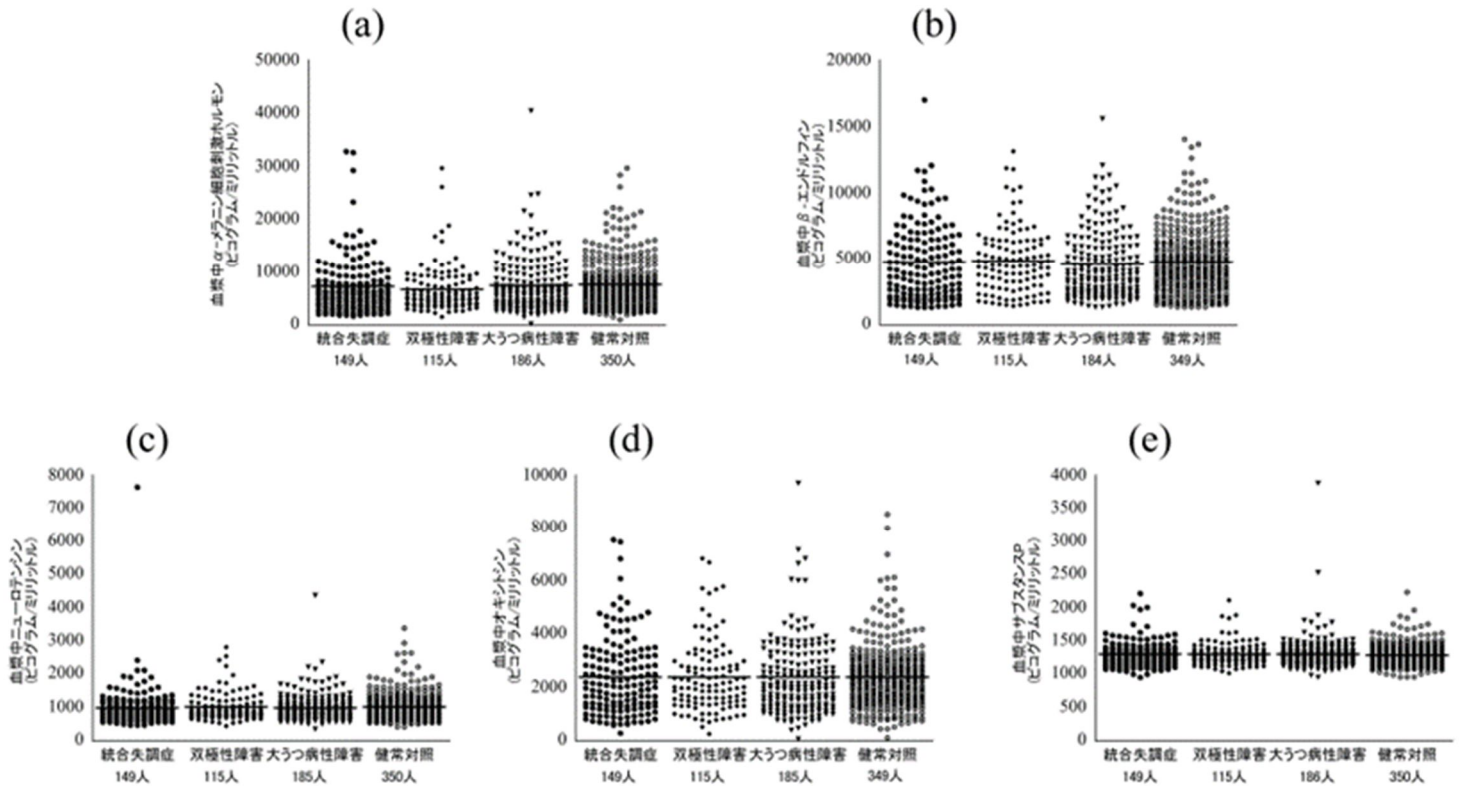


図 各種精神疾患(統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害)患者及び健常対照者における血漿中 α -メラニン細胞刺激ホルモン(a)、 β -エンドルフィン(b)、ニューロテンシン(c)、オキシトシン(d)、サブスタンスP(e)値のドットプロット

本研究のデータから、少なくとも今回血漿で測定した5種類の神経ペプチド(α -メラニン細胞刺激ホルモン、 β -エンドルフィン、ニューロテンシン、オキシトシン、サブスタンスP)値は統合失調症、双極性障害、及び大うつ病性障害の特性ないし状態マーカー分子として機能していないことが示唆された。また、脳脊髄液では α -メラニン細胞刺激ホルモン、 β -エンドルフィン、ニューロテンシン、オキシトシン、サブスタンスPの測定が困難であることが明らかになった。これらの限界を元に、今後は中枢神経系の状態を直接的に可視化することができる脳内分子イメージング等の手法によって主要な精神疾患の病態における神経ペプチドの役割について国内外を問わずさらなる検討が成されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Hidese Shinsuke, Yoshida Fuyuko, Ishida Ikki, Matsuo Junko, Hattori Kotaro, Kunugi Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 57-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12304	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 Hidese Shinsuke	4. 巻 44
2. 論文標題 Search for cerebrospinal fluid biomarkers in patients with major psychiatric disorders: Multiplex immunoassay findings and proximity extension assay prospects	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 314-320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12439	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
---------	---------