

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2014

課題番号：26670319

研究課題名(和文)メタボロミクスによる睡眠障害、気分不安障害のバイオマーカー探索と2次予防への展開

研究課題名(英文)Epidemiological study of prevention biomarker for mood and anxiety disorder by CE/MS based metabolomics

研究代表者

武林 亨 (Takebayashi, Toru)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：30265780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：気分・不安障害などの精神的健康度低下と睡眠障害は大きな社会的疾病負担となっており、重要な予防医学課題として、早期発見による早期介入を可能とする精度の高いスクリーニング方法が求められている。本研究では、進行中の地域コホート研究集団からK6で選んだ精神的ストレス状態群と良好群、ならびにアテネ不眠尺度で選んだ尺度高得点群と低得点群について、血漿メタボロームプロファイルと比較した。その結果、男性5物質、女性6物質がストレス状態と関連していた。一方、不眠については関連が明確ではなかった。今後は例数を増やすとともに、追跡を行って関連性を明らかにしていく予定である。

研究成果の概要(英文)：Mood and anxiety disorder is important issue for population health, and development of effective screening method is sought-after. We compared metabolic profiling of plasma between high- and low- anxiety groups defined by K-6 score in a baseline survey of a population-based cohort study with CE/MS method. Out of 115 metabolites, 5 metabolites for male and 6 for female were significantly related to high K-6 score. In addition, metabolic profiling was compared between insomnia and normal sleep evaluated by Athens Insomnia Scale, but no significant result was observed. Further follow-up as well as detailed pathway analysis are to be done to elucidate causality.

研究分野：疫学、予防医学

キーワード：バイオマーカー 代謝プロファイリング 疫学 気分・不安障害 睡眠

1. 研究開始当初の背景

気分・不安障害などの精神的健康度低下と睡眠障害は、comorbidity として併存することも多く、大きな社会的疾病負担となっている。その効果的な予防の実現は、ハイリスク集団である勤労者ならびに高齢者における重要な予防医学課題であり、早期発見による早期介入を可能とする精度の高いスクリーニング方法が求められている。これまでも、症状の訴えを中心とした医師による臨床診断によっていた精神疾患に客観的診断指標を導入する試みは行われてきた。脳の機能性変化を可視化できるという利点がある Neuroimaging に対し、バイオマーカーは、簡便かつ鋭敏に病態の変化を反映するとの利点があり、一定規模の集団に対してスクリーニング目的で用いるとの観点ですぐれている。その探索に有望であると考えられているのが、メタボローム解析技術による生体内低分子化合物の網羅的プロファイリングであり、このプロファイルには、遺伝子発現、蛋白質の同化・異化という一連の代謝とシグナル伝達の過程に加え、社会・環境要因による代謝過程への修飾も反映されるので、病態機序に基づいたバイオマーカーが複数含まれている可能性が高い。すでに地域コホート研究のベースライン調査として同意者数が5600を超え、メタボローム解析も CE-MS 法による測定系の確立は終えていることから、このコホート集団を活用して、睡眠障害と気分・不安障害等による精神的健康度低下に対する客観的スクリーニング指標の探索を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、進行中の地域コホート研究集団から、K6 を用いて精神的ストレス状態群と良好群を選び、睡眠の質も考慮した上で血漿メタボロームプロファイルと比較することで、精神的ストレス状態や睡眠障害の病態生理学的機序に基づく血液バイオマーカーを明らかにすることを目的とする。その上で、質問票による主観的状态変化と、バイオマーカーによる客観的状態変化を組み合わせた新しいスクリーニング方法を提案する。

3. 研究の方法

鶴岡市民を対象とした地域コホート研究参加者から、高精神的ストレス状態群と通常ストレス状態群を選定して血漿メタボローム解析を行い、メタボロームプロファイルを作成する。主成分分析法 (principal component analysis; PCA 法) OPLS-DA 法 (orthogonal partial least square) を用い、精神的ストレス状態の違いに基づく各群のプロファイルを判別することが可能なメタボロームを明らかにする。さらに、睡眠の質や時間、不眠の程度を考慮した評価も行う。その際には、交絡しうる要因を考慮する。また、コホート集団として継続的な調査、追跡を行う体制を

整備する。

(1) 研究対象者の選定

「鶴岡市民を対象とした地域コホート研究」は、山形県鶴岡市民を対象としたコホート研究である。平成 24 年度～26 年度までのベースライン期間のうち、参加同意者が得られた者のうち、K6 スコア 5 点以上をカットオフとして、男性 391 名が、女性 518 名を高精神的ストレス状態群として選定した。また、比較対照群は、すでにメタボローム測定を終え、かつ K6 スコアが 4 点以下であった男性 825 名、女性 888 名を用いた。

同じ集団を用い、アテネ不眠尺度 (Athens Insomnia Scale、AIS) で特異度が 100% になるとされる 12 点以上をカットオフ (Soldatos et al. J Psychosom Res. 2003;55:263-7 による) とした高 AIS スコア群 24 名 (男性 9 名、女性 15 名) と AIS スコア 0 点群 72 名 (男性 27 名、女性 45 名) の比較も行った。

(2) メタボローム解析ならびにその他の情報の収集

メタボローム解析は、-80 で凍結保存した血漿サンプルを用い、CE-MS 法により、高ストレス群の血漿中の極性物質 115 物質を測定した。対照群は、同じ方法で実施した測定済プロファイルを用いた。K6、AIS、一般的ライフスタイル情報、現症、既往歴、服薬状況など、データ解析に必要な情報は、コホート研究のベースライン調査で実施している質問票のデータを用いた。

(3) データ解析

解析ソフト Metaboanalyst を用い、PLS-DA 解析および代謝パスウェイ分析をおこなった。解析は、男女別に、メタボローム濃度は対数変換した後、それぞれの標準偏差を用いて標準化して実施した。

(4) コホートとしての継続調査、追跡調査への基盤整備

本研究は、時間断面研究であり、健康に関する生体情報が真に causal であるかどうかは明確にはならない。そのため、健康状態の変化を把握できるような追跡体制、継続調査実施へ向けた基盤整備を行った。

4. 研究成果

PLS-DA 解析の結果、VIP スコアが 2.0 を越え、高ストレス状態との関連する可能性のある代謝物質が、男性で 5 物質、女性で 6 物質同定された。そこで代謝プロファイルにおける意義をさらに検討するため、代謝パスウェイ分析を行った、その結果を、図 1 (男性) および図 2 (女性) に示す。二群間でプロファイルに有意な差があると推定される代謝経路は、男性では、Lysine biosynthesis、Propanoate metabolism、Pantothenate and CoA biosynthesis、Valine, leucine and isoleucine degradation、Aminoacyl-tRNA biosynthesis が有意に K6 による高ストレス状態と関連していた (False Discovery Rate)。

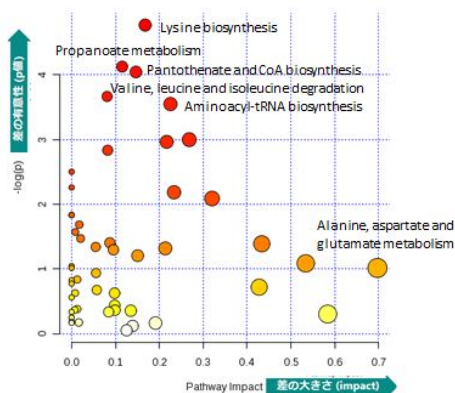


図1 男性における高ストレス群に関連する代謝経路

同様に女性では、Glycerophospholipid metabolism が有意に、Purine metabolism と Lysine biosynthesis が弱い関連を示した。

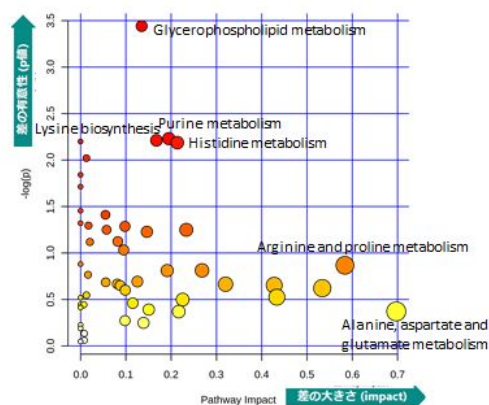


図2 女性における高ストレス群に関連する代謝経路

今後、ストレスに対する一連の代謝経路がはたらく役割について精査した上で、さらなるメタボローム解析データの蓄積を待って、replication 解析を実施し、今回観察された結果が頑健なものであるかどうかを検討する必要がある。

また AIS を用いた解析では、不眠状態に関連する代謝プロファイルは明確ではなかった。ただし、比較的健康的な集団のため AIS 高値群のサンプル数が十分とはいえないことから、コホート集団全体のメタボローム解析の蓄積を待って、さらなる解析を行う必要がある。

以上より、K6 によって分類される高ストレス状態に関連した代謝プロファイルの存在が示唆された。今後、replication 解析の実施ならびコホート集団の追跡による解析によって、気分不安障害に関連するバイオマーカー候補物質の有用性について検討を続ける。

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 1 件)

(1) 武林 亨. メタボローム解析の疫学研究への応用とその展望. 医学のあゆみ、査読なし、249 巻 329-332、2014 年.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://tsuruoka-mirai.net/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武林 亨 (Takebayashi Toru)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号: 30265780

(2) 研究分担者

平山 明由 (Hirayama Akiyoshi)

慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特任助教

研究者番号: 00572405

(3) 連携研究者

岡村 智教 (Okamura Tomonori)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号: 00324567

曾我 朋義 (Soga Tomoyoshi)

慶應義塾大学・環境情報学部・教授

研究者番号: 60338217

富田 勝 (Tomita Masaru)
慶應義塾大学・環境情報学部・教授
研究者番号：60227626

杉本 昌弘 (Sugimoto Masahiro)
慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特
任准教授
研究者番号：30458963

(4)研究協力者

栗原 綾子 (Kurihara Ayako)
慶應義塾大学・医学部・助教

原田 成 (Harada Sei)
慶應義塾大学・医学部・助教

石川 貴正 (Ishikawa Takamasa)
慶應義塾大学・政策・メディア研究科・特
任助教