

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
分担研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕精神疾患の血液中バイオマーカーに関する研究

分担研究者 橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター・教授）
研究協力者 Hans Ågren (Professor, Göthenburg University, Sweden)
研究協力者 Keiko Funa (Professor, Göthenburg University, Sweden)
研究協力者 新津富央（千葉大学子どもこころの発達研究センター・特任助教）
研究協力者 伊豫雅臣（千葉大学大学院医学研究院・教授）

研究要旨

以前、我々は脳由来神経栄養因子（BDNF）の前駆体 proBDNF は、うつ病患者では差がないが、成熟型 BDNF 濃度はうつ病患者で有意に減少していることを報告した。双極性障害患者の血清中の前駆体 proBDNF 濃度は、健常者と比較して低下したが、成熟型 BDNF 濃度は、健常者として比較して増加した。一方、統合失調症患者については、血漿中の成熟型 BDNF 濃度は健常者と比較して差は無かった。本研究結果から、血清中の proBDNF および成熟型 BDNF の測定は、うつ病と双極性障害の鑑別診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

近年、精神疾患のバイオマーカーの必要性が指摘されている。これまで私たちは、精神疾患の血中バイオマーカーに関する研究を精力的に進めてきた。特に、うつ病患者における血中の脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）の減少は、その後、国内外の多くの研究者から追試された。さらに、この知見は幾つかのメタ解析からも証明されており、現在、BDNF はうつ病の血中バイオマーカーとして有用であると考えられている。

一方、これまで報告された血中 BDNF 測定に関する論文は、すべて市販の

ELISA キットが使用されている。これらのキットに使用されている BDNF 抗体の性質上、これらのキットで測定した値は、前駆体 proBDNF および成熟型 BDNF を区別することが出来ず、両者の合計の値である。最近我々は、うつ病患者および年齢・性別を合致させた健常者の血清中 proBDNF および成熟型 BDNF (mature BDNF)を新しく開発された ELISA キットを用いて測定した。その結果、うつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に減少していたが、proBDNF 濃度は両群で差がなかった。

今回、双極性障害患者および統合失調症患者の血液中の成熟型 BDNF および

proBDNF 濃度を測定した。

B．研究方法

双極性障害患者（215 名および 47 名）および健常者（112 名および 43 名）の血液サンプルは、それぞれ共同研究機関であるスウェーデンのカロリンスカ研究所およびエーテボリ大学の病院で採取した。

統合失調症患者（63 名）および健常者（52 名）のサンプルについては、千葉大学医学部附属病院およびその関連病院でリクルートした統合失調症患者および年齢、性別、推定 IQ、教育歴を合わせた健常者から採取した。

血液中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した。

【倫理面への配慮】

スウェーデンの共同研究機関（カロリンスカ研究所およびエーテボリ大学）との共同研究の実施については、千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得た（平成 23 年 12 月 21 日）。

千葉大学で実施する研究については、千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得た（平成 23 年 1 月 19 日）。その承認にもとづき、被検者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。

C．研究結果

双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の値と比較して有意に高かった。一方、患者群の血清中の proBDNF 濃度は健常者の値と比較して有意に低かった。これらの結果は、独立した二施設（カロリンスカ研究所およびエ

ーテボリ大学）のサンプルでも同様の結果であった。

一方、統合失調症患者の血漿中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者の濃度と差がなかった。

D．考察

以前、我々はうつ病患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下している事を報告した。今回、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に増加していた。このことは、うつ病と双極性障害では、成熟型 BDNF 濃度が健常者と比較して逆であることが判った。

今回使用したサンプルは、すべて薬剤治療中で症状が安定している患者であるため、薬剤の影響を無視することはできない。今後、未治療の患者での測定が必要である。

また今回の双極性障害のサンプルはすべてスウェーデン人のサンプルであるため、日本人に当てはまるかわからないが、今後、日本人のうつ病患者および双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定する必要がある。

一方、統合失調症患者では、血液中の成熟型 BDNF 濃度には有意な差は認められなかったことから、血液中の成熟型 BDNF 濃度の変化は、気分障害に特異的である可能性が示唆された。

現在の臨床現場において、うつ病患者および双極性障害のうつ症状の鑑別は、非常に難しく、これまで診断されてきた治療抵抗性うつ病患者の一部は、双極性障害である可能性が指摘されている。今回の研究から、血清中の proBDNF および

成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、両者を鑑別診断する補助法として応用できる可能性があると考えられる。

E . 結論

血清中の proBDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定することにより、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できる可能性が示唆された。

今後、多施設間でのサンプルを用いて、うつ病と双極性障害の鑑別診断に応用できるか、詳細に調べていく必要がある。

F . 健康危険情報：なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Hashimoto, K. (2013) Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
- [2] Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 367-377.
- [3] Yamamori, H., Hashimoto, R., Ishima, T., Kishi, F., Yasuda, Y., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Ito, A., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2013) Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated

with clozapine. *Neurosci. Lett.* 556, 37-41.

- [4] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 215, 268-273.
- [5] Södersten, K., Pålsson, E., Beneroso, K.L.F., Ishima, T., Landén, M., Funa, K., Hashimoto, K., and Ågren, H. (2014) Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilizing patients with bipolar disorder: A study from two independent sets. *J. Affect. Dis.* 160, 1-9.
- [6] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* In press.
- [7] Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurol.* in press.

【邦文雑誌】

- [1] 橋本謙二 (2013) うつ病の病態における BDNF-TrkB 受容体シグナル系の役割 . *医学のあゆみ*: 244 (5): 471-475.
- [2] 橋本謙二 (2013) 統合失調症の NMDA 受容体機能低下仮説に基づいた新規治療薬の開発状況. *臨床精神医学* 42 (7): 927-934.

- [3] 橋本謙二 (2013) うつ病の病態におけるグルタミン酸神経系の役割と新規治療薬の開発 .日本生物学的精神医学会誌 24 (3): 153-156.

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Soderstein, K., Palsson, E., Le Gal Beneroso, K., Funa, K., Landen, M., Hashimoto, K., and Agren H. (2013) Mature BDNF versus proBDNF in serum from two independent sets of euthymic bipolar patients and healthy controls: New biomarkers for bipolar disorders. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.

- [2] Hashimoto, K. (2013) Glycine transporter (GlyT-1) inhibitors and D-serine as potential therapeutic drugs for schizophrenia. In Symposium “Glutamatergic antipsychotic mechanisms: from theory to practice”. The CINP Thematic Meeting Jerusalem, “Pharmacogenetics and Personalised Medicine in Psychiatry”, Jerusalem, Israel. April 21-23, 2013.

【シンポジウム・招待講演】

- [1] 橋本謙二 (2013) 炎症性うつ病の新規治療ターゲットとしてのBDNF-TrkB シグナリング .トピック・フォーラム 10 酸化ストレス・炎症から解く精神神経疾患：病態解明から治療戦略へ . 第109回日本精神神経学会学術総会 . 平成25年05月24日 . 福岡市 .

- [2] Hashimoto, K. (2013) Role of D-serine

on the pathophysiology of psychiatric diseases. In Symposium “Novel NMDA mechanisms and modulators for schizophrenia”. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.

- [3] Hashimoto, K. (2013) Role of alpha-7 nAChRs in inflammation, and psychiatric diseases. In Symposium “Alpha-7 nicotinic receptor and its partial duplication as therapeutic targets for neuropsychiatric diseases”. The 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan. June 23 -27, 2013.

- [4] 橋本謙二 (2013) うつ病の新規治療ターゲットとしてのBDNF-TrkBシグナル .平成25年度生理学研究所研究会 「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」 . 平成25年09月2日 . 岡崎市 .

- [5] 橋本謙二 (2013) シグマ-1受容体薬剤の臨床応用の可能性 . N P シンポジウム2 「脳及び循環器疾患におけるシグマ-1受容体シャペロンの役割と臨床応用の展望」 . 第23回日本臨床精神神経薬理学会/第43回日本神経精神薬理学会合同学会 . 平成25年10月25日 . 沖縄 .

- [6] 橋本謙二 (2013) 精神疾患における認知機能低下とその改善 .みんなねっと 関東ブロック家族研修千葉大会 . 千葉県障害者週間の集い . 平成25年11月29日 . 千葉市 .

- [7] 橋本謙二 (2014) 教育講演 2 : トランスレーショナル・バイオマーカーを用いた統合失調症の新規治療薬の開発 . 第9回統合失調症学会 . 平成26年3月15

日・京都市。

【一般演題】

- [1] 山森英長、橋本亮太、石間 環、岸 フク子、安田由華、大井一高、藤本美智子、伊藤 彰、橋本謙二、武田雅俊 (2013)クロザピン治療を受けた治療抵抗性統合失調症患者血清中の mature BDNF と MMP-9 の濃度の検討 . 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会/第 43 回日本神経精神薬理学会合同学会. 平成 25 年 10 月 24-26 日 . 沖縄 .
- [2] 橋本謙二、張 継春 (2013)炎症性うつ病におけるBDNF-TrkBシグナルの役割 .第23回日本臨床精神神経薬理学会/第43回日本神経精神薬理学会合同学会. 平成25年10月24-26日 . 沖縄 .
- [3] Yamamori, H., Hashimoto, R., Fujita, Y., Numata, S., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Ohi, K., Umeda, S., Ito, A., Ohmori, T., Hashimoto, K., and Takeda, M. (2014) Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after treatment with clozapine. 第9回統合失調症学会 . 平成26年3月14-15日 . 京都市 .

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し