

201446025A

厚生労働科学研究委託費
障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究
（課題番号 H26-精神-一般-015）

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 橋本 謙二

（千葉大学社会精神保健教育研究センター）

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の障害者対策総合研究事業（精神障害分野）の委託事業による委託業務として、橋本謙二（千葉大学）が実施した平成26年度「血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発に関する研究（契約書第1条で定めた委託業務題目）」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 1
橋本謙二	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 7
橋本謙二	
2. 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 12
伊豫雅臣	
3. 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 17
中込和幸	
4. 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 19
岩田泰秀	
5. 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 21
戸田重誠	
6. 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 26
山森英長	
7. 血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の鑑別補助診断法の開発 に関する研究	----- 31
菱本明豊	
III. 学会等発表実績	----- 33
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 40

I. 委託業務成果報告（総括）

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））

委託業務成果報告書（総括項目）

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

業務主任者 橋本謙二 千葉大学社会精神保健教育研究センター教授

研究要旨

うつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、わが国で社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。双極性障害のうつ病は、治療抵抗性の大うつ病性障害と誤診されることも多く、過去の（軽）躁病相の特定や高い不安障害との合併率から確定診断されるまでに約8年近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害と言われている。一方、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。本研究の目的は、鑑別診断が難しい大うつ病性障害と双極性障害を、6医療機関（千葉大学、国立精神・神経医療研究センター、浜松医科大学、金沢大学、大阪大学、神戸大学）で採取した血液中の成熟型BDNFおよび前駆体であるproBDNF濃度を測定することにより、両疾患の鑑別診断に応用することである。また、新規バイオマーカーの探索も行う。本研究を実施することにより、これまで鑑別診断が困難であった両疾患の鑑別診断に応用するものであり、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすと期待される。

担当責任者

伊豫 雅臣（千葉大学大学院医学研究院・精神医学・教授）
中込 和幸（国立精神・神経医療研究センター病院・副院長）
岩田 泰秀（浜松医科大学医学部・精神医学講座・講師）
戸田 重誠（金沢大学医学部附属病院・精神科神経科・講師）
山森 英長（大阪大学医学系研究科・精神医学教室・助教）
菱本 明豊（神戸大学大学院医学研究科・精神医学分野・講師）

A. 研究目的

うつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、わが国で社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。双極性障害のうつ病は、治療抵抗性の大うつ病性障害と誤診されることも多く、過去の（軽）躁病相の特定や高い不安障害との合併率から確定診断されるまでに約8年

近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約30%が双極性障害と言われている。一方、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。

脳由来神経栄養因子（BDNF: Brain-derived neurotrophic factor）は、うつ病などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに関わっていることが判ってきた。業務主任者らは、2003年に未治療うつ病患者の血清 BDNF 濃度が、年齢・性別等を合致させた健常者と比較して有意に低いこと、およびうつ症状の重症度の中に負の相関があることを報告した。この報告は、国内外の多くの研究者により引用され、その後の多くのメタ解析で支持されている。しかしながら、これまでの全ての報告は、ELISA キットに使用されている BDNF 抗体の特異性から、proBDNF（BDNF の前駆体）と成熟型 BDNF 含めた値である。一方、proBDNF と成熟型 BDNF は、異なる受容体（p75^{NTR} and TrkB）に結合し、逆の生理学的作用を示す事が知られている。研究代表者らは、proBDNF と成熟型 BDNF を別々に測定する重要性を提言してきた。

今回、双極性障害患者および健常者の血液中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定した。さらに、今年度、国内の 6 医療施設（千葉大学、国立精神・神経医療研究センター、浜松医科大学、金沢大学、大阪大学、神戸大学）における多施設共同研究として、研究を開始した。

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。

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）。

今年度から開始した 6 医療施設における共同研究に関しては、各施設の倫理委員会で承認後、サンプル収集を開始した。

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。

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。

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。本研究計画では、わが国における 6 医療機関において、日本人のうつ病患者、双極性障害患者、健常者の血液中の成熟型 BDNF および proBDNF 濃度を測定するこ

とにより、両疾患の鑑別補助診断として有用かを明らかにする研究を開始した

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。本研究により、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。

現在、国内の 6 医療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、多施設間共同研究を開始した。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表（英文論文に限定）

- [1] 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.
- [2] Yang, C., and Hashimoto, K. (2014) Rapid antidepressant effects and abuse liability of ketamine. *Psychopharmacology* 231, 2041-2042.
- [3] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* 156, 281-282.
- [4] Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 575, 37-41.
- [5] Niitsu, T., Ishima, T., Yoshida, T., Hashimoto, T., Matsuzawa, D., Shirayama, Y., Nakazato, M., Shimizu, E., Hashimoto, K., 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.
- [6] Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., and Matsuoka, Y. (2014) Serum neuropeptide Y in accident survivors with depression or posttraumatic stress disorder. *Neurosci. Res.* 83, 8-12.
- [7] Li, S.X., Zhang, J.C., Wu, J., and Hashimoto, K. (2014) Antidepressant effects of ketamine on depression-like behaviors in juvenile mice after neonatal dexamethasone exposure. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 12, 124-127.
- [8] Dang, Y.H., Ma, X.C., Zhang, J.C., Ren, Q., Wu, J., Gao, G.G., and Hashimoto, K. (2014). Targeting of the NMDA receptors for the treatment of major depression. *Curr. Pharm. Des.* 20,

- 5151-5159.
- [9] Yoshimi, N., Fujita, Y., Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2014) Effects of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator, on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: a role for serotonin 5-HT_{1A} receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 245-249.
- [10] Hashimoto, K. (2014) Blood D-serine levels as a predictive biomarker for the rapid antidepressant effects of the NMDA receptor antagonist ketamine. *Psychopharmacology* 231, 4081-4082.
- [11] Suzuki, M., Takahashi, M., Muneoka, K., Sato, K., Hashimoto, K., and Shirayama, Y. (2014) A study of remitted and treatment-resistant depression using NMPI and including pessimism and optimism scales. *PLOS ONE* 9, e109137.
- [12] Hashimoto, K. (2014) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as predictable biomarkers for bipolar disorder. *Bri. J. Psychiatry* 205, 410.
- [13] Iguchi, Y., Kosugi, S., Nishikawa, H., Lin, Z., Minabe, Y., Toda, S. (2014) Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. *PloS One* 9, e114024.
- [14] Miura, K., Hashimoto, R., Fujimoto, M., Yamamori, H., Yasuda, Y., Ohi, K., Umeda-Yano, S., Fukunaga, M., Iwase, M., Takeda, M. (2014) An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 160, 228-229.
- [15] Shintani, N., Onaka, Y., Hashimoto, R., Takamura, H., Nagata, T., Umeda-Yano, S., Mouri, A., Mamiya, T., Haba, R., Matsuzaki, S., Katayama, T., Yamamori, H., Nakazawa, T., Nagayasu, K., Ago, Y., Yagasaki, Y., Nabeshima, T., Takeda, M., Hashimoto, H. (2014) Behavioral characterization of mice overexpressing human dysbindin-1. *Mol. Brain* 7, 74.
- [16] Hashimoto, R., Ikeda, M., Yamashita, F., Ohi, K., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Fukunaga, M., Nemoto, K., Takahashi, T., Ochigi, M., Onitsuka, T., Yamasue, H., Matsuo, K., Iidaka, T., Iwata, N., Suzuki, M., Takeda, M., Kasai, K., Ozaki, N. (2014) Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Transl. Psychiatry* 4, e472.
- [17] Iwata, R., Ohi, K., Kobayashi, Y., Masuda, A., Masuda, A., Iwama, M., Yasuda, Y., Yamamori, H., Tanaka, M., Hashimoto, R., Itohara, S., Iwasato, T. (2014) RacGAP α 2-chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Report* 8, 1257-1264.
- [18] Yamamori, H., Hashimoto, R., Fujita, Y., Numata, S., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Ohi, K., Umeda-Yano, S., Ito, A., Ohmori, T., Hashimoto, K., Takeda, M. (2014) Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci. Lett.* 582, 93-98.
- [19] Yasuda, Y., Hashimoto, R., Fukai, R.,

- Okamoto, N., Hirai, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Ohi, K., Taniike, M., Mohri, I., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Saitsu, H., Matsumoto, N., Miyake, N., Takeda, M. (2014) Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Ann, Gen. Psychiatry* 13,22.
- [20] Watanabe, Y., Tanaka, H., Tsukabe, A., Kunitomi, Y., Nishizawa, M., Hashimoto, R., Yamamori, H., Fujimoto, M., Fukunaga, M., Tomiyama, N. (2014) Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One* 9, e104619.
- [21] Fujino, H., Sumiyoshi, C., Sumiyoshi, T., Yasuda, Y., Yamamori, H., Ohi, K., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Higuchi, A., Hibi, Y., Matsuura, Y., Hashimoto, R., Takeda, M., Imura, O. (2014) Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 68, 534-541.
- [22] Yasuda, Y., Hashimoto, R., Ohi, K., Yamamori, H., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Fujino, H., Takeda, M. (2014) Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J. Psychiatr.* 4, 42-48.
- [23] Nishizawa, D., Ohi, K., Hashimoto, R., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Takeda, M., Ikeda, K. (2014) Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *J. Addiction Res. Ther.* 5, 1000178.
- [24] Ohi, K., Hashimoto, R., Ikeda, M., Yamashita, F., Fukunaga, M., Nemoto, K., Ohnishi, T., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Watanabe, Y., Iwata, N., Weinberger, D.R., Takeda, M. (2014) Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior temporal gyrus volume. *Cortex* 58C, 23-26.
- [25] Horiguchi, M., Ohi, K., Hashimoto, R., Hao, Q., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Umeda-Yano, S., Takeda, M., Ichinose, H. (2014) A functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects intelligence quotient in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 68, 456-462.
- [26] Yang, J.J., Wang, N., Yang, C., Shi, J.Y., Yu, H.Y., and Hashimoto, K. (2015) Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 77, e19-e20.
- [27] Pålsson, E., Jakobsson, J., Södersten, K., Fujita, Y., Sellgren, C., Ekman, C.J., Ågren, H., Hashimoto, K., and Landén, M. (2015) Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 133-140.
- [28] Hashimoto, K. (2015) Targeting the

- sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [29] Kimura, A., Hashimoto, T., Niitsu, T., Iyo, M. (2015) Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression. *J. Affect. Disord.* 175C, 303-309.
- [30] Hashimoto, K. (2015) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as a diagnostic biomarker for major depression and bipolar depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265, 83-84.
- [31] Levin, R., Abarbanel, A., Edelman, S., Durrant, A.R., Hashimoto, K., Javitt, D.C., and Heresco-Levy, U. (2015) Behavioral and cognitive effects of the *N*-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans. *J. Psychiatry Res.* 61, 188-195.
- [32] Hashimoto, K. (2015) Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [33] Hashimoto, K. (2015) Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J. Pharmacol. Sci.* 127, 6-9.
- [34] Zhang, J.C., Wu, J., Fujita, Y., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., Li, S.X., Shirayama, Y., and Hashimoto, K. (2015) Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in the hippocampus and nucleus accumbens after inflammation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [35] Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J.C., Ren, Q., and Hashimoto, K. (2015) Regional differences in brain-derived neurotrophic factor and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [36] Yoshimi, N., Futamura, T., and Hashimoto, K. (2015) Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator. *Eur. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [37] Ishima, T., Futamura, T., Ohgi, Y., Yoshimi, N., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2015) Potentiation of neurite outgrowth by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator: a role for serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* in press.
- [38] Yang, C., and Hashimoto, K. (2015) Combination of nitrous oxide with isoflurane or scopolamine for treatment-resistant major depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* In press.
3. その他
- H. 知的財産権の出願・登録状況
無し

Ⅱ. 委託業務成果報告

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 橋本謙二 千葉大学社会精神保健教育研究センター

研究協力者 石間 環 千葉大学社会精神保健教育研究センター

研究協力者 藤田有子 千葉大学社会精神保健教育研究センター

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。

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）。

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。

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。本研究計画では、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 濃度を測定することにより、両疾患の鑑別補助診断として有用かを明らかにする。

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。

現在、国内の 6 医療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、研究を進めている。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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.
- [2] Yang, C., and Hashimoto, K. (2014)

- Rapid antidepressant effects and abuse liability of ketamine. *Psychopharmacology* 231, 2041-2042.
- [3] Hashimoto, K. (2014) Abnormalities of the glutamine-glutamate-GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophrenia Res.* 156, 281-282.
- [4] Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014) Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 575, 37-41.
- [5] Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., and Matsuoka, Y. (2014) Serum neuropeptide Y in accident survivors with depression or posttraumatic stress disorder. *Neurosci. Res.* 83, 8-12.
- [6] Li, S.X., Zhang, J.C., Wu, J., and Hashimoto, K. (2014) Antidepressant effects of ketamine on depression-like behaviors in juvenile mice after neonatal dexamethasone exposure. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 12, 124-127.
- [7] Dang, Y.H., Ma, X.C., Zhang, J.C., Ren, Q., Wu, J., Gao, G.G., and Hashimoto, K. (2014). Targeting of the NMDA receptors for the treatment of major depression. *Curr. Pharm. Des.* 20, 5151-5159.
- [8] Yoshimi, N., Fujita, Y., Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2014) Effects of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator, on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: a role for serotonin 5-HT_{1A} receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 245-249.
- [9] Hashimoto, K. (2014) Blood D-serine levels as a predictive biomarker for the rapid antidepressant effects of the NMDA receptor antagonist ketamine. *Psychopharmacology* 231, 4081-4082.
- [10] Suzuki, M., Takahashi, M., Muneoka, K., Sato, K., Hashimoto, K., and Shirayama, Y. (2014) A study of remitted and treatment-resistant depression using NMPI and including pessimism and optimism scales. *PLOS ONE* 9, e109137.
- [11] Hashimoto, K. (2014) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as predictable biomarkers for bipolar disorder. *Bri. J. Psychiatry* 205, 410.
- [12] Yang, J.J., Wang, N., Yang, C., Shi, J.Y., Yu, H.Y., and Hashimoto, K. (2015) Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 77, e19-e20.
- [13] Pålsson, E., Jakobsson, J., Södersten, K., Fujita, Y., Sellgren, C., Ekman, C.J., Ågren, H., Hashimoto, K., and Landén, M. (2015) Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and healthy controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 133-140.
- [14] Hashimoto, K. (2015) Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the

- treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [15] Hashimoto, K. (2015) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF as a diagnostic biomarker for major depression and bipolar depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 265, 83-84.
- [16] Levin, R., Abarbanel, A., Edelman, S., Durrant, A.R., Hashimoto, K., Javitt, D.C., and Heresco-Levy, U. (2015) Behavioral and cognitive effects of the *N*-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-serine in healthy humans. *J. Psychiatry Res.* 61, 188-195.
- [17] Hashimoto, K. (2015) Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury. *Exp. Neurol.* 265, 118-121.
- [18] Hashimoto, K. (2015) Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J. Pharmacol. Sci.* 127, 6-9.
- [19] Zhang, J.C., Wu, J., Fujita, Y., Yao, W., Ren, Q., Yang, C., Li, S.X., Shirayama, Y., and Hashimoto, K. (2015) Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in the hippocampus and nucleus accumbens after inflammation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [20] Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J.C., Ren, Q., and Hashimoto, K. (2015) Regional differences in brain-derived neurotrophic factor and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [21] Yoshimi, N., Futamura, T., and Hashimoto, K. (2015) Improvement of dizocilpine-induced social recognition deficits in mice by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator. *Eur. Neuropsychopharmacol.* In press.
- [22] Ishima, T., Futamura, T., Ohgi, Y., Yoshimi, N., Kikuchi, T., and Hashimoto, K. (2015) Potentiation of neurite outgrowth by brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator: a role for serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* in press.
- [23] Yang, C., and Hashimoto, K. (2015) Combination of nitrous oxide with isoflurane or scopolamine for treatment-resistant major depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* In press.
- 【邦文雑誌】
- [1] 橋本謙二 (2014) 抗炎症作用を用いた精神疾患の治療. *精神科* 25 (2): 153-156.
- [2] 橋本謙二 (2014) NMDA受容体拮抗薬 ketamineの即効性の抗うつ作用. *臨床精神薬理* 17: 1495-1500.
- [3] 橋本謙二 (2015) 酸化的ストレス・炎症からみた精神疾患発症の予防の可能性. *日本生物学的精神医学会誌* in press

2. 学会発表

【国際学会】

なし

【シンポジウム・招待講演】

- [1] Hashimoto, K. (2014) BDNF-TrkB signaling and mood disorders: Biomarker and therapeutic target. University of Millan, Milann, Italy, April 4, 2014.
- [2] Hashimoto, K. (2014) Sulforaphane as a potential therapeutic compound for schizophrenia. Symposium “From Pathways to Pharmaceuticals: Emerging Oxidative Stress and Neuroprotective Mechanisms in Neuropsychiatric Disorders”. The 69th Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, May 10, 2014.
- [3] 橋本謙二 (2014) 統合失調症の認知機能低下の改善について. 平成26年度浜家連第一回研修会. 平成26年06月27日. 横浜市.
- [4] Hashimoto, K. (2014) Clinical implications of sigma-1 receptor chaperone agonists. In Symposium 5: Sigma-1 Receptor Chaperone and Neuroprotection. The 12th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (2014APSN), Kaoshiung, Taiwan, August 25, 2014.
- [5] Hashimoto, K. (2014) Prevention of psychosis at adult by early intervention with D-serine. In Symposium: D-Serine and D-amino acid oxidase (DAAO) based modulation of NMDAR neurotransmission: diagnostic and therapeutic implications. The XVI World

Congress of Psychiatry (2014WPA), Madrid, Spain, September 17, 2014.

- [6] 橋本謙二 (2014) うつ病のマイクロエンドフェノタイプとしての BDNF-TrkBシグナリング. シンポジウム14「マイクロエンドフェノタイプから考える精神疾患研究」. 第36回日本生物学的精神医学会/第57回日本神経化学学会大会. 平成26年09月30日. 奈良市.
- [7] 橋本謙二 (2014) 酸化的ストレス・炎症からみた精神疾患発症予防の可能性. シンポジウム15「酸化ストレス・炎症と精神疾患」. 第36回日本生物学的精神医学会/第57回日本神経化学学会大会. 平成26年09月30日. 奈良市.
- [8] 橋本謙二 (2014) 向精神薬の開発成功のキーポイントについて. シンポジウム8「向精神薬開発における「死の谷」問題の克服に向けて」. 第24回日本臨床精神神経薬理学会/第44回日本神経精神薬理学会合同学会. 平成26年11月20-22日. 名古屋市.

【一般演題】

無し

3. その他

- H. 知的財産権の出願・登録状況
無し

血液バイオマーカーを用いたうつ病と双極性障害の
鑑別補助診断法の開発に関する研究

担当責任者 伊豫 雅臣 千葉大学大学院医学研究院精神医学
研究協力者 新津 富央 千葉大学大学院医学研究院精神医学

研究要旨

世界保健機構（WHO）は、全世界におけるうつ病性障害の障害調整生存年（DALY）の順位が 2020 年に全疾患中の第 2 位になると報告しており、うつ病への対策は医学分野に限らず、医療政策、社会経済的にも喫緊の課題といえる。一方、双極性障害の抑うつエピソードは、治療抵抗性うつ病と誤診されることが多い。また両疾患では治療方法が大きく異なる。このことから臨床現場では、早期に両疾患を鑑別できるバイオマーカーの開発が切望されている。これまでに、脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor : BDNF）は、気分障害などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関与していることが報告されている。本研究の目的は、気分障害（うつ病および双極性障害）の患者と健常者とを対象に、血液中の前駆体 BDNF および成熟型 BDNF 濃度を測定し、両疾患の鑑別診断補助方法として開発・応用することである。

A. 研究目的

世界保健機構（WHO）は、全世界におけるうつ病性障害の障害調整生存年

（DALY）の順位が 2020 年に全疾患中の第 2 位になると報告しており、うつ病への対策は医学分野に限らず、医療政策、社会経済的にも喫緊の課題といえる。代表的な精神疾患であるうつ病は、10-20%と高い生涯有病率を有し、我が国で大きな社会問題になっている自殺との関連も指摘されている。

一方、双極性障害の抑うつエピソードは、治療抵抗性うつ病と誤診されることも多い。過去の（軽）躁病相の特定が難しいことや不安障害との合併率が高いこ

とから、確定診断されるまでに約 8 年近くを要し、現在うつ病として治療されている人の約 30%が双極性障害であると推測されている。さらに、うつ病の治療には抗うつ薬が使用され、双極性障害の治療には気分安定薬が使用されるなど、両疾患では治療法も全く異なることから、早期に鑑別診断できるバイオマーカーの開発が臨床現場において切望されている。

脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor : BDNF）は、気分障害（うつ病）などの精神・神経疾患の病態および治療メカニズムに深く関わっている。我々は、2003 年に未治療うつ病患者の血清 BDNF 濃度が、年齢・性別等を合

致させた健常者および服薬治療中患者と比較して有意に低いこと、および抑うつ症状の重症度との間に負の相関があることを報告した (Shimizu et al., 2003)。その後の多くのメタ解析で本知見が証明されている (Sen et al., 2008)。

しかし、これまでの全ての報告は、酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA) キットに使用されている BDNF 抗体の特異性から、proBDNF (BDNF の前駆体) も含めた値となっている (Yoshida et al., 2012)。一方、proBDNF と成熟型 BDNF は、異なる受容体 (p75NTR と TrkB) に結合し、逆の生理学的作用を示すことが知られている。

我々は、これまで、proBDNF と成熟型 BDNF を別々に測定する重要性を提唱してきた (Hashimoto, 2010, 2014)。実際に、うつ病患者では、健常者と比較して有意に血清中の成熟型 BDNF 濃度が低下していることを報告している (Yoshida et al., 2012)

。一方で、我々とスウェーデン・カロリンスカ研究所との共同研究において、健常者と比較した際に、双極性障害患者の血清中の成熟型 BDNF 濃度は有意に上昇しており、proBDNF は有意に低下していることを報告している (Sodersten et al., 2014)。これらの知見から、両疾患における proBDNF と成熟型 BDNF の血中動態が異なる可能性が示唆され、両物質がうつ病と双極性障害を鑑別する有用な血液バイオマーカーになることが期待される。

本研究の主要目的は、気分障害 (うつ病および双極性障害) の患者と健常者とを対象に、血液中の proBDNF および成熟

型 BDNF 濃度を測定し、もってうつ病と双極性障害との鑑別診断補助として応用することである。

副次的な目的として、収集した血液サンプルと臨床データをもとに、気分障害における新たな血液中バイオマーカーの探索を行う。

本研究により、血液中バイオマーカーによるうつ病と双極性障害との鑑別診断を早期に実施することが可能となり、適切な治療方針の決定や早期の病状改善、治療抵抗性気分障害患者を減少させることが期待される。さらにはこれらの研究成果は、本邦の自殺対策や医療政策、社会経済にも寄与することが期待される。

B. 研究方法

【研究デザイン】多施設共同研究、探索的、横断的観察研究。(未治療患者に関しては、治療開始 8 数看護に再検する、縦断的観察研究を行う)

【対象者】

- ・ 大うつ病性障害、双極性障害 (DSM-IV-TR および DSM5)、および健常者。
- ・ 20 歳～59 歳の男性および女性。

【研究のアウトライン】

同意取得⇒

適格性の確認⇒

採血・臨床症状評価⇒

([未治療患者の場合、8 週間後]採血・臨

床症状評価再検⇒)

血液サンプル測定⇒

結果解析

【評価項目】

(1) 診断面接：M.I.N.I. (DSM-IV-TR および ICD-10)

※DSM-IV-TR の構造化面接で診断しても、DSM-5 による診断とほぼ同等と考えられる。

DSM-5 における、双極性障害の Specifier を確認する。

(2) 臨床評価：

抑うつ症状：HAMD-17

躁症状：YMRS

Bipolarity：Bipolar Spectrum Disorder (Ghaemi, 2001, 2002)

重症度：CGI-S

推定 IQ：JART

<自己評価>

抑うつ症状：MADRS-S (自己記入式)

社会機能：SASS

【血液サンプル】

・血液中バイオマーカー測定用の静脈採血：血清スピッツ (5mL) 1本、血漿スピッツ (5mL) 1本。

・血液学的検査、生化学的検査を実施。

・採取した血液サンプルは、血清および血漿ごとに室温に 30 分放置した後に、遠心分離 (1000xg で 7 分間) を行う。複数の 200 μ L チューブに分注し、測定までの期間は -80 $^{\circ}$ C で凍結保存する。最終的な測定が千葉大学で実施されるまでは、各施設において凍結保存する。

【倫理面への配慮】

本研究は臨床研究に関する倫理指針、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する。

1. 被験者に対し説明し同意を得る方法

被験者本人に、(各施設の) 倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、自由意思による同意を文書で得る。ただし、被験者が精神神経疾患のために同意能力のない者の場合、被験者の意向を確認し、それを尊重した上で、精神保健福祉法に規定された家族等のいずれかの者に内容を説明し、同意書を文書で得る。インフォームドコンセントを受けることが困難な者を対象者とする場合、対象者の参加が研究を実施するにあたり必要不可欠であることも説明する。

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者もしくは代諾者の再同意を得る。

2. 人権への配慮 (プライバシーの保護)

研究実施に係る体液の解析、臨床データおよび同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研

究で得られた被験者のデータを使用しない。

臨床データや血液サンプルの収集および一時保管は、千葉大学医学部附属病院精神神経科外来および病棟で実施する。得られた臨床データと血液サンプルは被験者識別コード等を用いて匿名化し、最終的に千葉大学大学院医学研究院精神医学に集約し、同所にて保存する。保管期間終了後の廃棄方法としては、病院における診療記録や血液検体と同様に、プライバシー保護を徹底し厳重に廃棄処分する。本研究の関連資料等を閲覧できる者は、本研究組織に所属する研究者およびその協力者に限られる。

3. 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行う。

体液の採取は臨床検査で通常用いる方法で行い、針は滅菌され使い捨てのものを使用し、採取量も通常他の検査で必要とされるものと同程度である。末梢静脈血の採取において、危険性はないと考えられる。

4. 個人情報保護

個人情報は漏洩がないよう厳重に管理され、患者個人に社会的不利益が生じることはない。

あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

C. 研究結果

本研究の研究計画書は、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会で平成 27 年 1 月

6 日に承認され（千大医総第 5 号：受付番号 1969）、サンプル収集を開始した。

D. 考察

倫理面への配慮、実現可能性を踏まえた研究計画となっている。今後は被験者リクルートが課題となるが、健常者に関しては募集状況に応じて被験者斡旋サービス企業などの利用も検討する。

E. 結論

次年度は臨床データおよびサンプル収集を推進していく。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Kimura A, Hashimoto T, Niitsu T, Iyo M. Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression. *J Affect Disord.* 2015 Jan 22;175C:303-309.
- 2). Fabbri C, Minarini A, Niitsu T, Serretti A. Understanding the pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Jun 14:1-26.
- 3). Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2014 May