

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<sup>NTR</sup> 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<sub>1A</sub> 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  $\alpha$ 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<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> 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