

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（業務項目）

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

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<sub>1A</sub> 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<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> 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 69<sup>th</sup> 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 12<sup>th</sup> 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