

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 戸田 重誠 金沢大学附属病院神経科精神科

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。

千葉大学研究グループは、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、同グループとスウェーデン・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 週間後に再検する、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 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、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、金沢大学附属病院神経科精神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、金沢大学医学倫理審査委員会より平成 27 年 1 月 21 日に承認され(1677号) 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). Iguchi Y, Kosugi S, Nishikawa H, Lin Z, Minabe Y, Toda S. Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. *PloS One*, 9, e114024, 2014.

2. 学会発表

- 1). 戸田 重誠
How and where does oxidative stress affect neural functions in adult rat brain? 新学術領域「マイクロ精神病態」領域班会議、東京農業大学、H26.12.12
- 2). Iguchi Y, Kosugi S, Nishikawa H, Lin Z, Minabe Y, Toda S. Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. 新学術領域「マイクロ精神病態」領域班会議、宮城蔵王ホテル、H26.7.20
- 3). Iguchi Y, Lin Z, Nishikawa H, Kosugi S, Minabe Y, Toda S. Repeated mild oxidative stress favors habits over goal-directed actions in instrumental

learning: effects of 2-cyclohexene-1-one (CHX) on rats' behaviors associated with the dopaminergic reward system in rats. 日本動物心理学会、犬山国際観光センター、H26.7.21

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記なし。