

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 山森 英長

大阪大学大学院 医学系研究科 情報統合医学講座 精神医学教室

研究要旨

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。

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が研究代表者らから報告され、その後の多くのメタ解析で本知見が証明された。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）も含めた値となっている。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。生理学的作用の異なるproBDNFと成熟型BDNFを別々に測定する重要性が研究代表者らから指摘されており、実際うつ病患者では、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が報告されている。一方で、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上昇しており、proBDNFは有意に低下していることが報告されている。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、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。

本研究は、多施設共同研究として被験者を募集し、探索的、横断的観察研究として実施する。この研究により、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、ひいては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。

A．研究目的

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。双極性障害のうつ病は、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（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。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が研究代表者らから報告され、その後の多くのメタ解析で本知見が証明された。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）も含めた値となっている。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。生理学的作用の異なる proBDNF と成熟型 BDNF を別々に測定する重要性が研究代表者らから指摘されており、実際うつ病患者では、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が報告されている。一方で、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上昇しており、proBDNF は有意に低下していることが報告されている。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、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。

B．研究方法

本研究は、多施設共同研究として被験者を募集し、探索的、横断的観察研究として実施する。全体で、うつ病、双極性障害、健常者、各群 240 例の収集を目標としており、それぞれの施設においては、うつ病、双極性障害、健常者、各群 40 例の収集を行う。

それぞれ、身長、体重、BMI、バイタルサインを測定するとともに、血漿・血清を採取する。血漿・血清採取の際、血液学的検査（BDNF 濃度に影響を与える可能性がある血小板数を含む）、生化学検査も行う。また、臨床評価として、Bipolar Specifier Criteria の確認、YMRS、CGI-S、HAMD、JART を行い、自己評価として MADRS、SASS を行う。

血漿・血清は proBDNF および成熟型 BDNF 濃度の測定に用いる。これらのマーカーが鑑別医診断に用いることができるかどうかを検証するとともに、臨床症状との関連も検討する。

（倫理面への配慮）

文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。また、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。

C．研究結果

まず、本研究の基盤となる被験者のリクルートとサンプル収集を行った。その結果、現在保有しているサンプル数は、うつ病 7 例、双極性障害 3 名、健常者 32 名、である。

D．考察

我々は、サンプルの収集を順調に開始しており、気分障害のバイオバンクの構築のための環境が整ったといえる。

E．結論

我々は、気分障害のバイオバンク構築に向けたサンプル収集を行った。気分障害のバイオマーカーは、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

F．研究発表

論文発表

- 1) Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, **Yamamori H**, Yasuda Y, Ohi K, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Iwase M, Takeda M. An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 160(1-3):228-9, 2014.12 doi: 10.1016/j.schres.2014.10.023.
- 2) 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.

- Behavioral characterization of mice overexpressing human dysbindin-1. *Molecular Brain*, 9;7(1):74, 2014.10
- 3) 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. Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Translational Psychiatry*, 4:e472, 2014. 10 doi:10.1038/tp.2014.110
 - 4) Iwata R, Ohi K, Kobayashi Y, Masuda A, Masuda A, Iwama M, Yasuda Y, **Yamamori H**, Tanaka M, Hashimoto R, Itohara S, Iwasato T. RacGAP α 2-chimaerin function in development adjusts cognitive ability in adulthood. *Cell Report*, 8(5):1257-64, 2014.8 doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.047.
 - 5) **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. Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci Lett*, 582:93-8, 2014.10 doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.052.
 - 6) Yasuda Y, Hashimoto R, Fukai R, Okamoto N, Hirai Y, **Yamamori H**, Fujimoto M, Ohi K, Taniike M, Mohri I, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saito H, Matsumoto N, Miyake N, Takeda M. Duplication of the NPHP1 gene in patients with autism spectrum disorder and normal intellectual ability: a case series. *Annals of General Psychiatry*, 13:22. 2014.8 doi: 10.1186/s12991-014-0022-2.
 - 7) Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, **Yamamori H**, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N. Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One*, 11:9(8):e104619, 2014.8 doi: 10.1371/journal.pone.0104619
 - 8) 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. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(7):534-541, 2014.7 doi: 10.1111/pcn.12165.
 - 9) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, **Yamamori H**, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fujino H, Takeda M. Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J Psychiatr*, 22;4(2):42-48, 2014.6 doi: 10.5498/wjp.v4.i2.42
 - 10) Nishizawa D, Ohi K, Hashimoto R, **Yamamori H**, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ikeda K. Association between genetic polymorphism rs2952768, close to the METTL21A and CREB1 genes, and intellectual ability in healthy subjects. *Journal of Addiction Research & Therapy*, 5(2):1000178, 2014.6 doi: 10.4172/2155-6105.1000178
 - 11) 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 DR, Takeda M. Genetic risk variants of schizophrenia associated with left superior temporal gyrus volume. *Cortex*, 58C:23-26, 2014.6 doi: 10.1016/j.cortex.2014.05.011.
 - 12) Horiguchi M, Ohi K, Hashimoto R, Hao Q, Yasuda Y, **Yamamori H**, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M, Ichinose H. A functional polymorphism (C-824T) of the tyrosine hydroxylase gene affects intelligence quotient in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(6):456-62, 2014.6 doi: 10.1111/pcn.12157.
2. 学会発表
 - 1) Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, **Yamamori H**, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia; Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. 2014 American College of Neuropharmacology(ACNP), Phoenix, U.S.A., 12.7-11(9),2014. Poster
 - 2) Nakazawa T, Hashimoto R, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Ohi K, **Yamamori H**, Yasuda Y, Umeda-Yano S, Kiyama Y, Konno K, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ohnuma T, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto H, Watanabe M, Manabe T, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. Brain-enriched sorting nexin family proteins regulate spine morphogenesis and are associated with risk for schizophrenia. 2014 American College of Neuropharmacology(ACNP), Phoenix, U.S.A., 12.7-11(9),2014. Poster
 - 3) Hashimoto R, Ohi K, **Yamamori H**, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Takeda M. Intermediate phenotype studies in schizophrenia (Current research topics in schizophrenia and future perspectives.) 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Vancouver, Canada, 6.22-26(23), 2014. invited speaker

- 4) 永安一樹、松村憲佑、中澤敬信、安田由華、**山森英長**、梅田知美、大井一高、橋本亮太、武田雅俊、橋本均、自閉症関連候補遺伝子のハイスループット機能評価系による解析、平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、12.11-13(12), 2014. ポスター
- 5) 近藤健治、橋本亮太、池田匡志、高橋秀俊、**山森英長**、岸太郎、安田由華、島崎愛夕、藤本美智子、大井一高、斉藤竹生、武田雅俊、岩田仲生、統合失調症の GWAS によるプレパルス抑制との共通リスク遺伝子の同定、第 47 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2014. ポスター
- 6) 吉田正俊、三浦健一郎、橋本亮太、藤本美智子、**山森英長**、安田由華、大井一高、武田雅俊、伊佐正、統合失調症患者の静止画自由視時の視線データはサリエンス計算論モデルによって説明できる、第 4 回生理研-名大合同シンポジウム、名古屋、11.22, 2014. ポスター
- 7) 村松憲佑、永安一樹、中澤敬信、安田由華、**山森英長**、梅田知美、大井一高、橋本亮太、武田雅俊、橋本均、自閉症の疾患特異的候補遺伝子の機能的スクリーニング系の確立、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年会、名古屋、11.20-22(22), 2014. 口演
- 8) 中澤敬信、橋本亮太、永安一樹、安田由華、**山森英長**、梅田知美、藤本美智子、大井一高、石川充、赤松和土、岡野栄之、武田雅俊、橋本均、iPS 細胞関連技術を用いた統合失調症研究、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の合同シンポジウム 1 「iPS 細胞を用いた精神疾患の分子病態研究の現状と展望」名古屋、11.20-22(21), 2014. 口演
- 9) 橋本亮太、池田匡志、大井一高、安田由華、**山森英長**、福本素由己、梅田知美、Dickinson D、Aleksic B、岩瀬真生、数井裕光、尾崎紀夫、Weinberger DR、岩田仲生、武田雅俊、Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia (統合失調症の認知機能障害の全ゲノム関連解析)、第 59 回日本人類遺伝学会第 21 回日本遺伝子診療学会合同大会、東京、11.19-22(20), 2014 ポスター
- 10) 橋本亮太、住吉チカ、藤野陽生、**山森英長**、藤本美智子、安田由華、大井一高、井村修、住吉太幹、武田雅俊、統合失調症患者の認知機能障害の簡易測定法の開発、第 14 回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014.(講演)
- 11) 藤野陽生、橋本亮太、住吉チカ、住吉太幹、**山森英長**、藤本美智子、安田由華、大井一高、武田雅俊、井村修、統合失調症患者の社会機能に影響する要因、第 14 回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014.(口演)
- 12) 橋本亮太、**山森英長**、梅田知美、藤本美智子、安田由華、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来サンプルを用いた統合失調症の病態解明研究、第 11 回 NDDC-JSG 会議、大阪、10.7, 2014 口演
- 13) 橋本亮太、安田由華、**山森英長**、大井一高、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、イントロダクション (Introduction)、生物精神・神経化学合同シンポジウム テーマ: 朝から生討論: 我が国の発達障害研究はトランスレーショナルとなりうるか? 臨床精神 vs 神経化学、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. 口演
- 14) 橋本亮太、大井一高、**山森英長**、安田由華、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、ビッグサイエンスに対する挑戦: スモールサイエンスと基礎研究の融合 (The challenge to big science: fusion of small science and basic research) シンポジウム 2 「多施設共同研究の意義と日本における現状: 欧米に勝つための戦略とは?」第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014.
- 15) 近藤健治、橋本亮太、池田匡志、高橋秀俊、**山森英長**、岸太郎、安田由華、島崎愛夕、藤本美智子、大井一高、斉藤竹生、武田雅俊、岩田仲生、プレパルス抑制関連遺伝子の探索、第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 16) 安田由華、橋本亮太、中江文、康紅玲、大井一高、**山森英長**、藤本美智子、萩平哲、武田雅俊、自閉症スペクトラム症における感覚過敏についての研究 (Sensory profile in subjects with autism spectrum disorders) 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター

- 17) 藤本美智子、橋本亮太、三浦健一郎、**山森英畏**、安田由華、大井一高、梅田知美、岩瀬真生、武田雅俊、統合失調症の生物学的マーカーとしての眼球運動スコアの開発、An integrated eye movement score for biological marker of schizophrenia 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. ポスター
- 18) **山森英畏**、橋本亮太、石間環、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、伊藤彰、橋本謙二、武田雅俊、複数のバイオマーカーを用いた気分障害と統合失調症の補助診断方法確立の検討 (Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders and schizophrenia) 第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(1), 2014. ポスター
- 19) 安田由華、橋本亮太、大井一高、**山森英畏**、梅田知美、藤本美智子、武田雅俊、孤発性自閉症スペクトラム障害のトリオにおけるエクソーム解析による de novo 変異の同定、新学術領域研究「脳疾患のゲノム情報」第三回研究班会議、東京、7.20,2014. 口頭
- 20) 橋本亮太、**山森英畏**、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、武田雅俊、治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦：治療のゴールはどこにあるのか？第 110 回日本精神神経学会学術総会、横浜、6.26-28(27), 2014. 口演
- 21) **山森英畏**、橋本亮太、藤本美智子、安田由華、大井一高、福本素由己、武田雅俊、阪大病院でのクロザピンの使用経験と有用性、第 17 回和風会精神医学研究会、大阪 6.8, 2014 . 口頭

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録該当なし。
3. その他
該当なし。