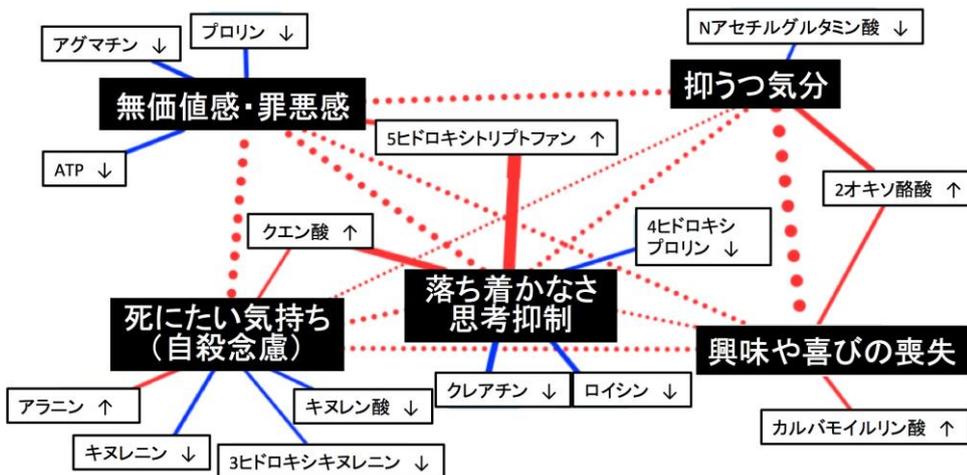


うつ病の重症度、および「死にたい気持ち（自殺念慮）」に関連する血中代謝物を同定 ～うつ病の客観的診断法開発への応用に期待～

うつ病は、抑うつ気分(気分の落ち込み)、意欲低下(喜びや意欲の喪失)に加えて、罪悪感、自殺念慮(死にたい気持ち)など様々な症状を呈し、自殺に至る危険が高い精神疾患で、重症度の評価は不可欠です。従来、本人の主観的な訴えに基づいた専門家による面接等での重症度評価が一般的でした。今回、日本医療研究開発機構(AMED)・障害者対策総合研究開発事業の支援により、九州大学大学院医学研究院の神庭重信教授(精神医学分野)、加藤隆弘特任准教授(先端融合医療レドックスナビ研究拠点)、康東天教授(臨床検査医学)、瀬戸山大樹助教(同上)、大阪大学大学院連合小児発達学研究所の橋本亮太准教授、国立精神・神経医療研究センター神経研究所の功刀浩部長(疾病研究第三部)、服部功太郎室長(疾病研究第三部・NCNPバイオバンク)らを中心とする共同研究グループは、抑うつ症状を呈する患者(うつ病や躁うつ病患者)から採血し、微量の血液成分から数多くの代謝物を同時計測できるメタボローム解析を行い、うつ病の重症度に関連する血中代謝物(3-ヒドロキシ酪酸、ベタインなど)を発見し、さらに罪悪感、自殺念慮などそれぞれの症状毎に関連する代謝物が異なることを発見しました。自殺念慮の有無や強さを予測するアルゴリズムも開発しました。

本研究成果は、うつ病の客観的評価法開発および臨床検査応用に大きく貢献するだけでなく、うつ病の病態解明や、見出した代謝物をターゲットとした食品・薬品開発促進への波及も期待されます。

本研究成果は、平成28年12月16日(金)午後2時(米国東部時間)に、オープンアクセスの国際科学雑誌「PLOS ONE」に掲載されました。



(図1)

うつ病の各種症状に関連する血中代謝物(太い線ほど相関が高い:赤字は正相関、青字は負相関)

研究者からひとこと:

様々なバックグラウンドを有する研究者が集い、うつ病をはじめとする精神疾患の病態解明と治療法開発を行っています。うつ病治療には早期発見・早期介入が重要で、今回の成果を手がかりとし、採血による簡便な客観的評価法が開発されることで、精神科以外の医療機関や健診などで抑うつ状態のスクリーニングが可能となり、将来的には国民全体の精神健康へ貢献することが期待されます。

【お問い合わせ】九州大学大学院 医学研究院

精神病態医学分野(先端融合医療レドックスナビ研究拠点) 特任准教授 加藤隆弘

電話:092-642-5627 FAX:092-642-5644 Mail: takahiro@npsych.med.kyushu-u.ac.jp

■背景

うつ病は、抑うつ気分(気分の落ち込み)、意欲低下(喜びや意欲の喪失)に加えて、罪悪感、自殺念慮(死にたい気持ち)など様々な症状を来す精神疾患で、自殺に至る危険性も高く、その重症度評価は不可欠です。うつ病以外にも身体疾患や様々なストレスにより抑うつ症状を呈することがあり、抑うつ重症度評価は精神医療場面に限らず多くの分野で重視されています。これまで抑うつ重症度評価は、精神科医による診察・面接により行う方法が一般的でした。自記式(アンケート)による抑うつ重症度評価法も開発されていますが、いずれも本人の主観的な訴えや態度に基づいており、評価が難しいことも稀ではなく、より客観的な評価法の開発が求められています。

■内容

今回、九州大学病院、大阪大学医学部附属病院、国立精神・神経医療研究センター(各機関の連携病院・クリニックを含む)を受診した患者を対象として、専門家面接によるハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)(※1)と自記式質問票による PHQ-9(※2)という二種類の抑うつ重症度評価を行いました。さらに、患者から採血を行い、数多くの代謝物を微量の血液成分から同時計測できる質量分析-メタボローム解析(※3)とよばれる手法を用いて、百種類以上の血中代謝物を計測しました。

3つの医療研究機関それぞれの患者において、血中代謝物と抑うつ重症度(HAM-D および PHQ-9 の値)の相関を調べたところ、抑うつ重症度に関連する血中代謝物を20種類同定することに成功しました(表1)。3-ヒドロキシ酪酸(※4)、ベタイン(※5)など5つの代謝物(赤字)は、上記3機関の患者群で共通して抑うつ重症度に強く関連することがわかりました。

さらに、抑うつ気分、罪悪感、自殺念慮などそれぞれの症状毎に関連する代謝物が異なることを発見しました(図1)。例えば、自殺念慮に関しては、脳内免疫細胞ミクログリア(※6)との関連が示唆されるキヌレニン経路の代謝物が強く関連していました。人工知能などで活用されている解析技術である機械学習(※7)を導入して、数種類の代謝物情報から自殺念慮の有無やその程度を客観的に予測するためのアルゴリズムを開発しました。

順番	九大病院データ (PHQ-9)		九大病院データ (HAMD-17)		阪大病院データ (HAMD-17)		精神センターデータ (HAMD-17)	
	寄与する血中代謝物	寄与度	寄与する血中代謝物	寄与度	寄与する血中代謝物	寄与度	寄与する血中代謝物	寄与度
1	3-ヒドロキシ酪酸	6.11	3-ヒドロキシ酪酸	6.68	3-ヒドロキシ酪酸	6.58	3-ヒドロキシ酪酸	4.34
2	ベタイン	4.43	クレアチン	3.60	ベタイン	4.12	イソロイシン	4.34
3	プロリン	3.52	クエン酸	3.49	カルニチン	3.21	ベタイン	3.52
4	クエン酸	3.37	ベタイン	3.17	アセチルカルニチン	2.92	クレアチニン	3.46
5	クレアチニン	2.52	リジン	2.44	クレアチニン	2.55	フェニルアラニン	3.35
6	アセチルカルニチン	2.45	プロリン	2.18	クレアチン	2.48	アセチルカルニチン	2.25
7	イソロイシン	1.66	グルタミン	2.06	オルニチン	2.35	クエン酸	2.00
8	フェニルアラニン	1.50	クレアチニン	1.75	クエン酸	1.50	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.92
9	グルタミン	1.48	カルニチン	1.68	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.47	ジメチルグリシン	1.51
10	リジン	1.29	フェニルアラニン	1.57	イソロイシン	1.43	プロリン	1.27
11	カルニチン	1.19	タウリン	1.36	アルギニン	1.31	リジン	1.19
12	クレアチン	1.17	トリメチルアミン-N-オキシド	1.15	ノルバリン	1.29	アルギニノコハク酸	1.07
13	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.08	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.03	トリメチルアミン-N-オキシド	1.11	キヌレニン	1.04

(表1)抑うつ重症度に関連する血中代謝物

■今後の展開

うつ病の治療には早期発見・早期介入が重要ですが、多くの患者が最初に受診するのは精神科以外の診療科です。今回の成果を手がかりとして、近い将来、精神科以外の医療機関や健診で抑うつ状態の客観的評価が出来るようになれば、うつ病を早い段階で発見し介入することが可能になり、国民全体の精神健康へ貢献することが期待されます。さらに、今回見出した代謝物の動態を調べることで、うつ病の病態メカニズム解明が進むことが期待されますし、代謝動態を調整する食品や新しい治療薬開発も期待されます。

■用語説明

※1. ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)

世界的に使われている抑うつ重症度を評価するための心理検査です。精神科医、臨床心理士など専門家による15分程度の面接でうつ病の各症状の程度を尋ねて点数化し、合計点数が高いほど抑うつ重症度が高くなります。

※2. PHQ-9

精神科以外の医療場面での活用を目的に開発された自記式(アンケート)の抑うつ重症度評価尺度です。うつ病で認められる9つのそれぞれの症状に関して、9つの質問で重症度を尋ねるものです。

※3. メタボローム解析

血液など生体試料中に存在する低分子化合物(代謝産物あるいはメタボライト)を質量分析装置等の分析機器によって網羅的に測定する分析手法です。

※4. 3-ヒドロキシ酪酸

血中に存在する代謝産物で、ケトン体の一つ。ヒトでは絶食・飢餓時にエネルギー源が枯渇すると肝臓でアセチル CoA から作られ、脳のエネルギー源として使われます。

※5. ベタイン

別名トリメチルグリシン。生体内ではコリンの代謝産物として存在します。統合失調症のバイオマーカー候補になる可能性も示唆されています。

※6. ミクログリア

脳内に存在する免疫細胞で、感染やストレスなど様々な要因により活性化すると炎症性サイトカインなどを産生し、過剰な活性化ではニューロン傷害が引き起こされることが知られています。最近では、統合失調症、うつ病、自閉症患者でのミクログリア過剰活性化が報告されています。

※7. 機械学習

大量のデータを解析して、その結果から反復パターンを見出して、判断や予測に役立てる解析技術のことで、人工知能を実現するための技術としても活用されています。

■発表論文

雑誌名:PLOS ONE

論文名:[Plasma metabolites predict severity of depression and suicidal ideation in psychiatric patients-A multicenter pilot analysis](#)

著者名:Daiki Setoyama, Takahiro A. Kato*, Ryota Hashimoto, Hiroshi Kunugi, Kotaro Hattori, Kohei Hayakawa, Mina Sato-Kasai, Norihiro Shimokawa, Sachie Kaneko, Sumiko Yoshida, Yu-ichi Goto, Yuka Yasuda, Hidenaga Yamamori, Masahiro Ohgidani, Noriaki Sagata, Daisuke Miura, Dongchon Kang, Shigenobu Kanba

■謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「障害者対策総合研究開発事業」事業の支援を中心として、その他AMED「脳科学研究戦略推進プログラム(融合脳)」事業、日本学術振興会の科学研究費補助金と新学術研究領域「グリアアセンブリ」の支援により行われました。また、本研究の解析での質量分析装置の使用に関して、九州大学 ARO 次世代医療センター、および先端融合医療レドックスナビ研究拠点の支援を受けました。

【研究に関するお問い合わせ先】 *(a) は@

九州大学大学院 医学研究院 精神病態医学分野
教授 神庭 重信 (かんば しげのぶ)
特任准教授 加藤 隆弘(かとう たかひろ)[先端融合医療レドックスナビ研究拠点]
Mail: skanba(a)npsych.med.kyushu-u.ac.jp (神庭)
Mail: takahiro(a)npsych.med.kyushu-u.ac.jp (加藤)

九州大学大学院 医学研究院 臨床検査医学分野
教授 康 東天 (かん どんちよん)
助教 瀬戸山 大樹(せとやま だいき)
Mail: kang(a)cclm.med.kyushu-u.ac.jp (康)
Mail: dseto(a)cclm.med.kyushu-u.ac.jp (瀬戸山)

大阪大学大学院 連合小児発達学研究科
准教授 橋本 亮太 (はしもと りょうた)
Mail: hashimor(a)psy.med.osaka-u.ac.jp

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部
部長 功刀 浩(くぬぎ ひろし)
室長 服部 功太郎(はっとり こうたろう)[メディカル・ゲノムセンター NCNP バイオバンク]
Mail: hkunugi(a)ncnp.go.jp (功刀)
Mail: hattori(a)ncnp.go.jp (服部)

【報道に関するお問い合わせ先】

九州大学広報室
電話:092-802-2130 FAX:092-802-2139
Mail:koho@jimukyushu-u.ac.jp

大阪大学連合小児発達学研究科
電話:06-6879-3026 FAX:06-6879-3347
Mail:i-soumu-rengousyouni@office.osaka-u.ac.jp

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 総務課広報係
電話:042-341-2711(代表) FAX:042-344-6745

【AMEDの事業に関するお問い合わせ先】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 戦略推進部 脳と心の研究課
電話:03-6870-2222
Mail: brain@amed.go.jp