

内因性カンナビノイド系に着目したうつ病のバイオマーカーと治療法の開発

小川眞太郎，服部功太郎，太田深秀， 刃刀 浩

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部

【研究の背景】

近年、内因性カンナビノイド経路とうつ病機序との関連が示唆されている。例として、うつ病患者死後脳ではカンナビノイド 1 型受容体 (CB1) の発現および感受性の上昇が見られ¹、また、健常対照者と比較してうつ病患者の血中では内因性カンナビノイド (*N*-アラキドノイルエタノールアミン、2-アラキドノイルグリセロール) の濃度が低下しており²、これらはうつ病におけるカンナビノイドシグナリングの低下を示唆している。この知見と一致して、我々は前駆物質であるエタノールアミン (EA) がうつ病患者の脳脊髄液 (CSF) で低下しているという予備的検討の結果を得ていた。本研究課題においては、この知見に基づき、脳脊髄液中のエタノールアミンの低下についてエビデンスをさらに蓄積し、精神疾患のバイオマーカーとして確立することを目的とした。今後、精神科臨床において脳脊髄液によって得られる情報を活用することは日常臨床に徐々に浸透していくことが予想され、脳脊髄液によるバイオマーカーが確立できれば、非常にポテンシャルの高い研究となりうる。

【目 的】

CSF 中の EA 濃度を測定し、うつ病患者および健常対照者間とで比較することでバイオマーカーとして確立することを目的とした。また、CSF EA と患者の臨床的特徴や服薬との関連および脳脊髄液中のモノアミン類代謝物質との関連を解析した。さらに、疾患特異性を明らかにするための統合失調症患者における解析や、動物における CSF EA と情動行動との関連、CSF 中 EA と脳器質的变化との関連を探るため CSF EA 濃度と拡散強調画像との関連も検討した。

【方 法】

うつ病患者 52 名・健常対照者 54 名の CSF を採取し解析を行った。CSF のアミノ酸および関連分子の濃度は高速液体クロマトグラフィー装置 (HPLC) により定量し、解析を行なった。CSF 中のモノアミン類の代謝物質の測定についてはエスアールエル社 (東京) に委託した。また、疾患特異性検証のための解析では、統合失調症患者 64 名・健常対照者 67 名についての CSF EA について HPLC での定量および解析を行なった。研究プロトコールは国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得、全ての参加者からは書面によるインフォームドコンセントを得た。動物の実験では 200~300 g の雄性 Sprague-Dawley ラット (n=16) (日本チャールス・リバー、神奈川) を用い、うつ様行動測定のため 15 分間の前試験の 24 時間後に 5 分間の強制水泳試験を行ない、データを取得した。拡散強調画像解析については、HPLC での検討に参加した被検者の一部 (うつ病患者 27 名・統合失調症患者 29 名・健常対照者 32 名) で解析を行なった。データの取得には Magnetom Symphony 1.5-tesla 装置 (シーメンス・ジャパン、東京) を用い、データの解析には FSL ソフトウェア ver 4.1 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsl4.0/tbss/index>) における Tract Based Spatial Statistics (TBSS) 法を用いた。

【結 果】

性と年齢を統制した共分散分析の結果、うつ病患者の CSF 中 EA の値は、健常対照者と比べて有意に低下していた ($F=27.36$, $df=1$, $P=0.0000011$)。健常対照者の CSF EA 値の 5 パーセンタイル ($<12.1 \mu\text{M}$) をカットオフ値としたところ、うつ病患者の 40.1% がその値以下の CSF EA 値の範囲に入った ($P=0.000033$; $\text{OR}=11.6$)。各抗うつ薬の 1 日内用量と CSF

中 EA の値に有意な相関は見られず、服薬の影響ではないことが示唆された。CSF 中 EA のうつ病症状評価尺度の”Core”や”Somatic anxiety”などのスコアとの関連も明らかとなった。また、向精神薬非服用の参加者に限定して CSF 中の EA とモノアミン系神経伝達物質の代謝物との関連を検討したところ、CSF 中の EA 濃度はドパミンの代謝物質であるホモバニリン酸 ($r=0.36$, $df=63$, $P=0.0030$)、セロトニンの代謝物質である 5-ヒドロキシインドール酢酸 ($r=0.29$, $df=63$, $P=0.019$) と有意な正の相関を示した。統合失調症との関連については、性と年齢を統制した共分散分析の結果、統合失調症患者の CSF でも健常対照者群と比較して有意に EA の濃度が低下していた ($F=15.76$, $df=1$, $P=0.00012$)。ラットでの実験では、強制水泳試験における不動時間とラット CSF 中 EA 濃度との間に有意な負の相関がみられた ($\rho=-0.49$, $P=0.028$)。ヒト参加者における拡散強調画像解析においては、うつ病患者・統合失調症患者・健常対照者の全群において脳白質の fractional anisotropy 値と CSF EA 濃度との間に有意な正の相関を認めた (Family wise error 補正後: $P<0.05$)。なお、相関の程度はうつ病患者が最も大きかった。

【考 察】

本研究の結果、CSF 中の EA はうつ病患者の一部で低下しており、CSF 中のドパミン代謝物質・セロトニン代謝物質と有意な正の相関を示すことが明らかとなった。また、うつ病のみならず統合失調症の一部の患者でも CSF EA が低下していたことから、CSF EA がうつ病のみならず精神疾患に横断的に関与する可能性が示唆された。現在、双極性障害患者 CSF の解析も進めており、各疾患との関連をより明らかにするために解析を継続している。動物での検討では、ラット CSF 中の EA 濃度と強制水泳試験での不動時間との間に有意な負の相関が見出されたことから、動物の情動行動と CSF EA が関連を有することおよび、ヒトのうつ病患者と一致した解釈が可能であることから動物におけるうつ様状態を測定するための構成妥当性マーカーとなり得る可能性がある。拡散強調画像解析においては、健常対照者・統合失調症患者・うつ病患者のすべての群において脳の広汎な領域で白質密度と CSF EA との間に有意な正の相関が見出され、神経ネットワーク形成において重要な役割を果たしていることが示唆された。現在、内因性カンナビノイドを増やす脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) 阻害剤の向精神薬作用について検討中である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患は連続性をもつことが示唆されているが、本研究の結果から、CSF 中 EA の濃度の低下がうつ病のみならず統合失調症でも見られ、従来の疾患分類をまたぐ形で CSF EA が精神疾患のある種の病態機序に関する役割を担っている可能性が考えられる。また、CSF EA が非服薬参加者において CSF 中モノアミン類代謝物質と正に相関していたのみならず、拡散強調画像解析で脳白質密度との相関も示唆されたことから、脳の機能的・器質的变化と関連している可能性が明らかとなった。以上の知見は精神疾患のバイオマーカー研究、病態機序研究の双方に寄与するものである。本研究の成果からは、CSF EA が精神疾患を再分類・類型化するための新たなマーカー候補となる可能性や、CSF EA をターゲットとしてその濃度を上昇させることが精神疾患の介入・治療に対して有効である可能性などが示唆され、臨床的意義は高いと考える。

【参考・引用文献】

1. Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, et al. Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry*. 2004;9(2):184-190.
2. Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(8):1257-1262.