

13C-トリプトファン呼気検査による、うつ病のキヌレニン仮説についての検討

寺石俊也

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】

うつ病の病態として、炎症と免疫の関与が明らかになってきており、特にトリプトファン (TRP) 代謝の律速酵素である Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) は、炎症性サイトカインやプロスタグランジン E2 (PGE2) により活性化されると、代謝産物であるセロトニンや向神経活性をもつキノリン酸やキヌレン酸の産生が変化する。律速酵素には Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) もあり、これはうつ病と関係しているストレスやグルココルチコイドにより活性化される。上記機序は、うつ病の TRP 欠乏やセロトニン仮説を支持し、さらに発展させた仮説として注目されている (慢性炎症仮説、セロトニン-キヌレニン仮説)。

【目 的】

今回、安定同位体である ^{13}C により標識された TRP (^{13}C -TRP) を用いてキヌレニン経路の代謝活性を推定し、大うつ病性障害の診断指標／バイオマーカーとしての有用性について検討した。また、キヌレニン経路の活性状態に伴い変動するとされる血中 TRP 値と呼気検査、またうつ病の臨床的重症度と呼気検査の関連についても検討した。発表者らのグループは、 ^{13}C により標識されたフェニルアラニン (PHE) を用いた呼気ガス検査を用いて、統合失調症患者と健常者の間に PHE 代謝の違いがあることを明らかにしており、PHE 及び TRP 呼気検査により、うつ病と統合失調症を鑑別する可能性についても検討した。

【方 法】

DSM-IV により診断された大うつ病性障害の患者 18 名、統合失調症患者 15 名、及び健常者 21 名を対象とした。除外基準として、血液データの肝・腎機能異常、自己免疫性疾患を含む身体疾患の存在とした。被験者は ^{13}C -TRP (150mg)、または ^{13}C -PHE (100mg) を経口で内服した後、その呼気中の $\Delta^{13}\text{CO}_2$ ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ の増加率) を赤外分光分析装置により 180 分間、または 120 分間モニタリングした。呼気検査直前に、血漿採血を行った。 ^{13}C 累積蓄積率 (CRR)、曲線下面積 (AUC)、 $\Delta^{13}\text{CO}_2$ 最大値 (C_{max}) を算出し、 ^{13}C -呼気検査の指標とした。

【結 果】

^{13}C -TRP 呼気検査について、CRR を従属変数として重回帰分析を行ったところ、「性」、「年齢」、「大うつ病の診断」が有意な説明変数であった。CRR、AUC、 C_{max} 、すべての指標が、健常群と比較してうつ病群で有意に上昇していた (それぞれ $p=0.004$, $p=0.011$, $p=0.003$)。一方、健常群と統合失調症群の間に有意な差異は認められなかった。血漿トリプトファン濃度は、うつ病群、健常群ともに、 C_{max} と負の相関を示した (それぞれ $p=0.015$, $p=0.043$)。ハミルトンうつ病評価尺度と呼気検査の相関は認められなかった。ロジスティック回帰分析では、統合失調症と大うつ病の鑑別にトリプトファン呼気検査とフェニルアラニン呼気検査は関係してなかった。一方、大うつ病と健常の鑑別には、トリプトファン呼気検査が有意に関係していた。

【考 察】

今回の結果は、うつ病においてキヌレニン経路が活性化しており、それによりトリプトファン値が低下しセロトニン合成経路に影響を及ぼすという仮説を支持するものである。また ^{13}C -トリプトファン呼気検査が、うつ病を生物学的な亜群に分別するバイオマーカーになる可能性を示唆するものである。我々は過去に ^{13}C -フェニルアラニン呼気検査による統合失調症の代謝変化を報告した。今回は、大うつ病と統合失調症を両呼気検査により判別することはできなかったが、今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。安定同位体により標識されたモノアミンの前駆物質を用いた呼気検査の精神疾患への応用はこれまでに報告がなく、独創的な試みである。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

呼気検査は、標識された前駆物質の生体内の代謝動態をリアルタイムに反映し、血液サンプル中の代謝産物濃度を測定する方法に比べて、代謝回転の速度の反映という点について利点がある。安定同位体を用いた呼気ガス検査は、非侵襲的かつ簡便であり、精神科分野でさらに広く研究される必要がある。

【参考・引用文献】

- ・ T. Teraishi et al., ^{13}C -phenylalanine breath test detects altered phenylalanine kinetics in schizophrenia patients. Transl Psychiatry 2, e119 (2012).
- ・ T. R. Brown, Ed., Isotope effect: Implications for pharmaceutical investigations., (Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1997), pp. 13-18.