

血液メタボローム解析による、抑うつ重症度・希死念慮のバイオマーカー開発研究

加藤隆弘

九州大学病院 精神科神経科

【研究の背景】

うつ病は、抑うつ気分、意欲低下に加えて、罪悪感、希死念慮など様々な症状を呈し、自殺に至る危険が最も高い疾患であり、その重症度や希死念慮の有無の評価は臨床実践において重要である。うつ病に限ったことではないが、精神疾患に関する臨床上有用な客観的バイオマーカーはいまだほとんど開発されていない。PHQ-9 などの自記式質問票、あるいは、HAM-D など専門家による半構造化面接により、うつ病の重症度はある程度評価可能であるが、患者の主観的な訴えや態度に依拠しているという限界を超えることが出来ず、その客観的評価法の開発とその社会実装が待ち望まれている。

【目 的】

本研究では、抑うつを呈している患者の血液からメタボローム解析により 100 種類以上の代謝物を同時計測し、抑うつ重症度に寄与する代謝物バイオマーカーを見出すとともに、特に希死念慮の有無を予測するアルゴリズムを開発する。

【方 法】

九州大学病院気分障害外来に訪れる初回治療・未服薬の抑うつを呈する患者、および、健常者をリクルートし、説明と同意の元で、SCID による構造化診断面接に加えて、半構造化面接 HAMD による抑うつ重症度評価、PHQ-9・BID-II による自記式での抑うつ重症度評価を行った。同時に、末梢血採血を行い、血液(血漿)を -80°C に分離保存した。九州大学内に設置されている質量分析計 LCMS を用いて、患者血液から、代謝物を同時計測し、120 種類以上の代謝物を同時に計測した。

【結 果】

3-ヒドロキシ酪酸、ベタイン、クエン酸、クレアチニン、 γ -アミノ酪酸(GABA)などの血中代謝物が抑うつ重症度に関連することを見出した。うつそれぞれの症状と血中代謝物との相関分析を行った。その結果、うつ病の下位項目である抑うつ気分、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見出した。例えば、焦燥/抑制に関してはトリプトファン代謝の上流にある 5 ヒドロキシトリプトファンが、自殺念慮に関してはキヌレニン、キヌレン酸などトリプトファン-キヌレニン経路の代謝物が強く関連していた。キヌレニン系代謝物の計測結果から、自殺念慮の有無を予測するアルゴリズム作成に成功した。さらに、トリプトファン濃度により、初発未治療の大うつ病患者と健常者を判別するアルゴリズムを予備的に開発した。

【考 察】

トリプトファン代謝は、セロトニン経路とキヌレニン経路に分岐している。従来からうつ病におけるセロトニン仮説は強く支持されており、今回の結果に鑑みると、焦燥/抑制は特にセロトニンの影響を直接的に受けているのかもしれない。キヌレニン経路の代謝物であるキヌレニン、キヌレン酸、3 ヒドロキシキヌレニンの末梢での低下が自殺念慮の強さに正相関していた。自殺とキヌレニン経路との関連を示唆する臨床研究はすでに幾つか報告されており、筆者らの結果とは逆にこうした代謝物

の血中濃度が高いことが自殺に関連するという報告も幾つかみられており、今後大規模サンプルによる検証が必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病の治療には早期発見・早期介入が重要であるが、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あり、精神科受診が遅れ適切な治療開始が遅れる傾向にある。今回の成果を手がかりとして、将来的に採血で抑うつ重症度や自殺の危険性を予測出来るような検査システムが構築されることで、精神科ばかりではなく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可能となり、うつ病を早い段階で発見し介入することが可能になる。こうして、広く国民の精神健康へ貢献することが期待される。

【参考・引用文献】

Setoyama, D, Kato, TA, Hashimoto, R, Kunugi, H, Hattori, K, Hayakawa, K, Sato-Kasai, M, Shimokawa, N, Kaneko, S, Yoshida, S, Goto, YI, Yasuda, Y, Yamamori, H, Ohgidani, M, Sagata, N, Miura, D, Kang, D, Kanba, S: Plasma Metabolites Predict Severity of Depression and Suicidal Ideation in Psychiatric Patients—A Multicenter Pilot Analysis. PLoS One 11: e0165267, 2016