

高齢者うつ病患者の脳脊髄液のメタボロミクス解析

橋本謙二¹⁾, 石間 環¹⁾, 佐藤奏憲²⁾, Davide Bruno³⁾, Jay Nierenberg⁴⁾, Charles R. Marmar^{4, 5)},
Henrik Zettnberg^{6, 7)}, Kaj Blennow⁶⁾, Nunzio Pomara^{4, 5)}

- 1) 千葉大学社会精神保健教育研究センター
- 2) 千葉大学附属病院 臨床試験部
- 3) Liverpool John Moores University, UK
- 4) Nathan S. Kline Institute, New York, USA
- 5) New York University Langone Medical Center, New York, USA
- 6) The Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Sweden
- 7) UCL Institute of Neurology, London, UK

【研究の背景】

多くの疫学研究から、高齢者のうつ病は、アルツハイマー病などの認知症の危険因子であり、脳脊髄液中のアミロイドβや酸化ストレスに関わる分子などが関わっていることが報告されている。しかしながら、高齢者うつ病から認知症への移行に関するメカニズムは明らかでない。本研究の共同研究者の Nunzio Pomara 教授 (New York University, USA) は、これまで高齢者うつ病の研究者として著名であり、特に、脳脊髄液 (CSF) サンプルを用いた病態研究を精力的に進めている。最近我々は、Pomara 教授と共同研究で、高齢者うつ病患者の CSF 中のアミノ酸濃度を測定した結果、高齢者うつ病患者の CSF 中ではグルタミン酸に対するグルタミンの比が有意に高いことを見出し、高齢者うつ病の脳では、グルタミン-グルタミン酸サイクルが異常になっていることを提唱した。さらに、薬物治療で3年間追跡すると、うつ症状の改善に伴い、これらの比が正常化することを報告した¹⁾。

一方、メタボロミクス解析は、生体試料中の代謝物を網羅的に解析する方法であり、疾患の病態解明に応用されている。最近我々は、双極性障害患者と健常者の CSF のメタボロミクス解析を実施し、患者群の CSF 中のイソクエン酸濃度が有意に高いことを見出し、死後脳を用いた研究から代謝酵素であるイソクエン酸脱水素酵素が低下していることを見出した²⁾。この知見は、双極性障害患者の脳では、ミトコンドリア内のクエン酸回路に存在するイソクエン酸脱水素酵素が低下した結果、イソクエン酸濃度が増加したものと推測された。この知見は、双極性障害のミトコンドリア異常仮説を示唆しており、これまで提唱された同仮説を強く支持した²⁾。

【目 的】

高齢者のうつ病は、認知症発症の危険因子として知られているが、高齢者うつ病の病因・病態は未だ不明である。CSF などの生体試料を用いた研究は不可欠である。本研究では、健常高齢者および高齢者うつ病患者の CSF のメタボロミクス解析を実施し、患者群で有意に変化している代謝物を同定することを目的とした。

【方 法】

今回使用する CSF サンプルおよび臨床データは、米国ニューヨーク大学精神科の共同研究者 (Nunzio Pomara 教授) から提供された。本研究は、千葉大学医学部倫理委員会で承認された後実施した。CSF サンプル (健常者 18 名、高齢者うつ病患者 28 名) のメタボロミクス解析は、一般財団法人化学物質評価研究機構 (東京、日本) で実施した。

【結 果】

解糖系/糖新生、クエン酸回路、ペントースリン酸経路、脂質代謝、アミノ酸代謝、核酸代謝などに関係する 475 個の代謝物のメタボロミクス解析を実施した。その中で 177 個の代謝物を測定することが出来たが、残りの 288 個の代謝物は検出以下であった。測定した代謝物の中でアスコルビン酸が、高齢者うつ病患者で有意(P 値=0.0029)に高いことを見出した。また CSF 中のアスコルビン酸濃度と患者群の臨床症状とは関連は無かった。興味深いことに、CSF 中のアスコルビン酸濃度と CSF 中のアミロイド β_{42} の間に負の相関($r = -0.31$, $P = 0.037$)が認められた³⁾。

【考 察】

アスコルビン酸(ビタミン C)は抗酸化作用を示すことが知られていることから、高齢者うつ病患者の脳ではアスコルビン酸濃度の異常により酸化ストレスが生じている可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

高齢者うつ病は、認知症への移行に関係していることから、アスコルビン酸などを含めた酸化ストレスを予防することにより、認知症の発症を予防出来る可能性がある。高齢者社会に伴い、認知症の予防という点からも、本研究の臨床的意義は高く、臨床への貢献度も高いと思われる。

【参考・引用文献】

1. Hashimoto K, Bruno D, Nierenberg J, Marmar CR, Zetterberg H, Blennow K, Pomara N: Abnormality in glutamine–glutamate cycle in the cerebrospinal fluid of cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder: 3-year follow-up study. *Translational Psychiatry* 6: e744, 2016.
2. Yoshimi N, Futamura T, Bergen SE, Iwayama Y, Ishima T, Sellgren C, Ekman CJ, Jakobsson J, Pålsson E, Kakumoto K, Ohgi Y, Yoshikawa T, Landén M, Hashimoto K: Cerebrospinal fluid metabolomics identifies a key role of isocitrate dehydrogenase in bipolar disorder: Evidence in support of mitochondrial dysfunction hypothesis. *Molecular Psychiatry* 21: 1504–1510, 2016.
3. Hashimoto K, Ishima T, Sato Y, Bruno D, Nierenberg J, Marmar CR, Zetterberg H, Blennow K, Pomara N: Increased levels of ascorbic acid in the cerebrospinal fluid of cognitively intact elderly patients with major depression: a preliminary study. *Scientific Report* 7: 3485, 2017.