血漿中脂肪酸結合タンパク質 FABP7 濃度上昇と精神疾患・精神症状との関係の解明

古賀農人

防衛医科大学校 精神科学講座

【研究の背景】

統合失調症や双極性障害、うつ病といった精神疾患の病態解明は診断や創薬のために急務であり、疾患や症状に関連するバイオマーカーの同定はこれを解決する上で重要である。しかしながら、精神疾患の場合、その責任器官が脳であることから生体検査はほぼ不可能である。この課題に対して、肝疾患に対する血清 γ-Glutamyl transpeptidase（γ-GTP）活性のように本来発現する細胞種から逸脱して細胞外で検出される性質の分子の同定が一つの突破口となると考えられるが、精神疾患と関連が認められるこのような特性を持つ分子は今のところ報告されていない。

脂肪酸結合タンパク質は不飽和脂肪酸との親和性が高く、脂肪酸の運搬に関わる分子であることが知られる。また分子ファミリーを形成し、器官や細胞種に特異性を持って発現することが知られている。心臓型 FABP（FABP3）や上位採尿管に発現する肝臓型 FABP（FABP1）は心筋や腎臓における炎症や酸化ストレスによるダメージに反映して血清中や尿中の濃度に上昇が認められ[1,2]、それぞれ急性心筋梗塞及び腎障害のマーカーとして保険収載されるに至っている。FABP の分子機能は未だに不明な点が多いが、FABP1 では過酸化脂質と結合し細胞外へ逸脱することで組織中の酸化ストレスを低下させる役割を持つことが示唆されており、これが腎障害における尿中 FABP1 濃度上昇のメカニズムである可能性が示された[3]。

脳型 FABP（FABP7）は遺伝学的知見[4]や死後脳における遺伝子発現量が対照と比較して上昇していたという研究結果[5]から統合失調症との関連が示唆され、その後の分子生物学的な研究によって脳の発達に重要な神経新生の制御に関係する脂質シグナリングに関与することが示された[6]。他方で、急性期脳梗塞の患者やアルツハイマー型認知症やパーキンソン病といった神経変性疾患患者における血清中 FABP7 濃度に上昇が認められたこと[7,8]から、前述の FABP1 や FABP3 と同様な挙動を示す知見が報告されており、FABP7 が脳組織障害のバイオマーカーとなる可能性が示された。これまでに血清中 FABP7 濃度と精神疾患との関係についての報告はないが、申請者が行った予備的な実験では拘束ストレス負荷による抑うつ状態モデルマウスの血清中の FABP7 濃度が対照と比較して有意に上昇していた。このことから、血液中の FABP7 が精神疾患における客観的な評価が可能な疾患、あるいは症状の生化学的なバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

【目　　的】

精神疾患患者を対象とした臨床評価尺度を用いた調査及び血液中の FABP7 の定量による重症度との相関の検討、並びに、健常者及び精神疾患患者における血液中 FABP7 濃度の比較による疾患のバイオマーカーとしての検討を行い、血液中の FABP7 が疾患や症状について客観的な評価が可能なバイオマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的とした。

【方　　法】

対象者は北海道大学病院に通院もしくは入院している統合失調症及び双極性障害、うつ病患者とし、対照群として精神障害の既往歴のない健常者とした。患者群の診断は DSM-5 により亜型分類し、複数名による臨床症状評価（HAM-D, YMRS, PANSS）を行う。被験者は各群 30 名を目標とした。本研究に対し同意を得られた被験者から採取された血液は、血漿のみを分離し FABP7 測定までは −80℃にて凍結保存した。FABP7 濃度は ELISA キット（Cloud-clone 社）により測定した。FABP7 について疾患群との関連を FABP7 濃度の群間比較を行うことに加え、臨床症状評価尺度による様々な指標の重症度を連続変数として症状について数値化した重症度との関連について相関解析を行い、疾患・症状特異度、感度も評価し

た。

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認のもと遂行された。

【結　　果】

被験者は健常者 41 名、統合失調症患者 30 名、双極性障害 30 名、うつ病 35 名となった。背景情報は表 1 に示す。

健常者の血漿中 FABP7 濃度の測定結果から性差及び年齢との相関を検討した結果、いずれも相関は認められなかった。疾患群と健常群との比較の結果、対照者である健常者と比較して今回対象とした疾患群ではいずれも血漿中 FABP7 濃度が有意に高かった（図 1）。

疾患群における重症度と血漿中 FABP7 との相関関係の検討では、統合失調症における PANSS のスコアと正の相関が認められた。また、統合失調症における症状分類との相関は、陽性症状、興奮/敵意症状、解体/認知症状において血漿中 FABP7 濃度と正の相関が認められた（表 2）。

表 1　被験者の背景情報

	健常者	統合失調症	双極性障害	うつ病
被験者数（男性：女性）	41（20：21）	30（13：17）	30（16：14）	35（20：15）
年齢 （歳）	43.9±11.3	43.8±8.8	52.7±9.6*	48.9±12.7
罹病期間 （年）	-	19.3±11.8	16.6±7.5	13.6±7.6
PANSS合計	-	68.8±11.6	-	-
HAM-D21合計	-	-	9.9±6.6	12.3±8.2
YMRS合計	-	-	4.0±4.2	1.6±1.8

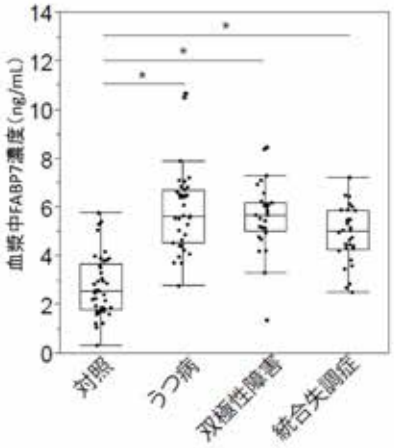

図 1　対照群及び患者群の血漿中 FABP7 濃度

表 2　PANSS 5 因子モデルにおける各症状因子と血漿中 FABP7 濃度の相関

症状因子	相関係数
陽性症状	**0.44 ***
陰性症状	0.35
興奮/敵意症状	**0.40 ***
不安/抑うつ	0.36
解体/認知症状	**0.67 ** **

*, p<0.05; **, p<0.0001

【考　　察】

本研究で対象とした 3 つの疾患において、血漿中 FABP7 濃度がいずれも対照群より有意に高かったことから、これらの疾患に共通した病態によるものであることが示唆された。このことから、血漿中 FABP7 濃度はこれらの疾患を区別可能なマーカーにはならないが、精神疾患の脆弱性に関与する指標となりうる。また、統合失調症においてはその重症度とも相関することから、治療効果、薬剤効果のマーカーにもなりうる。今後は、バイオマーカーとしての意義を明らかにするために、本研究で行った横断的な研究に加えて、縦断的な検討が必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患においては診断や重症度の評価において、客観的な指標が存在しないのが現状であるが、FABP7 は日常的な血液検査レベルで精神疾患の診断補助や重症度の評価を行うことができるバイオマーカーとしての応用に期待できる。また、臨床と実験動物における共通指標になりうることから、学術的にも意義のある知見が得られた。

【参考・引用文献】

1. Kamijo, A., Kimura, K., Sugaya, T., Yamanouchi, M., Hikawa, A., Hirano, N., Hirata, Y., Goto, A., and Omata, M. (2004) Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *The Journal of laboratory and clinical medicine* **143**, 23-30
2. Kleine, A. H., Glatz, J. F., Van Nieuwenhoven, F. A., and Van der Vusse, G. J. (1992) Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Molecular and cellular biochemistry* **116**, 155-162
3. Yamamoto, T., Noiri, E., Ono, Y., Doi, K., Negishi, K., Kamijo, A., Kimura, K., Fujita, T., Kinukawa, T., Taniguchi, H., Nakamura, K., Goto, M., Shinozaki, N., Ohshima, S., and Sugaya, T. (2007) Renal L-type fatty acid--binding protein in acute ischemic injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **18**, 2894-2902
4. Watanabe, A., Toyota, T., Owada, Y., Hayashi, T., Iwayama, Y., Matsumata, M., Ishitsuka, Y., Nakaya, A., Maekawa, M., Ohnishi, T., Arai, R., Sakurai, K., Yamada, K., Kondo, H., Hashimoto, K., Osumi, N., and Yoshikawa, T. (2007) Fabp7 maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype. *PLoS biology* **5**, e297
5. Shimamoto, C., Ohnishi, T., Maekawa, M., Watanabe, A., Ohba, H., Arai, R., Iwayama, Y., Hisano, Y., Toyota, T., Toyoshima, M., Suzuki, K., Shirayama, Y., Nakamura, K., Mori, N., Owada, Y., Kobayashi, T., and Yoshikawa, T. (2014) Functional characterization of FABP3, 5 and 7 gene variants identified in schizophrenia and autism spectrum disorder and mouse behavioral studies. *Human molecular genetics* **23**, 6495-6511
6. Maekawa, M., Takashima, N., Matsumata, M., Ikegami, S., Kontani, M., Hara, Y., Kawashima, H., Owada, Y., Kiso, Y., Yoshikawa, T., Inokuchi, K., and Osumi, N. (2009) Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses. *PloS one* **4**, e5085
7. Teunissen, C. E., Veerhuis, R., De Vente, J., Verhey, F. R., Vreeling, F., van Boxtel, M. P., Glatz, J. F., and Pelsers, M. A. (2011) Brain-specific fatty acid-binding protein is elevated in serum of patients with dementia-related diseases. *European journal of neurology* **18**, 865-871
8. Wunderlich, M. T., Hanhoff, T., Goertler, M., Spener, F., Glatz, J. F., Wallesch, C. W., and Pelsers, M. M. (2005) Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *Journal of neurology* **252**, 718-724