

## 精神疾患患者の脳脊髄液における神経可塑性関連タンパクの網羅的解析

秀瀬真輔

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】

精神疾患患者の脳脊髄液の収集を行っている施設は限られており、脳脊髄液は一度に数 ml しか採取できず非常に貴重である。近年、MAGPIX®システムを用いることで低容量サンプルから多数分子の測定を同時に行うことが可能になった。本研究では、精神科患者と健常対照者の大規模脳脊髄液検体を用いて、磁性ビーズアッセイで特に栄養因子や接着因子に着目して神経可塑性関連タンパク質の多分子同時測定を行った。また、測定結果と疾患や臨床情報との関連を調べることで、精神疾患の神経可塑性仮説について検証した。

### 【目 的】

脳脊髄液は生きた患者の脳内分子異常を調べるうえで最適な生体試料であるが、脳脊髄液を用いた精神疾患研究は未だ十分に行われていない。神経可塑性は精神疾患の病態において重要な働きをされると考えられているが、脳脊髄液を用いた精神疾患における神経可塑性関連分子の役割に関する包括的な検討はなされていない。本研究では、当研究室が保有する大規模な脳脊髄液サンプルを活用して、多数の神経可塑性分子群を磁性マイクロビーズシステムによって同時測定して、神経可塑性分子群の測定値を精神疾患(統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害)患者と健常対照者で比較すること及び各種臨床情報(服薬、症状、脳画像など)との関連を明らかにすることを目的とした。

### 【方 法】

統合失調症(94 例)、双極性障害(68 例)、大うつ病性障害(104 例)の精神疾患患者と年齢・性がマッチした健常対照者(118 例)の脳脊髄液計 384 サンプルを用いて、神経可塑性に関連するタンパク質群を MAGPIX®システムで同時測定した。この際、同タンパク質群のうち 22 種を測定できる R&D 社製 Human Magnetic Luminex Assay キットを用いた。実験結果に十分な検討を行った結果、信頼できる測定値範囲(assay working range)内で、アッセイ内およびアッセイ間の変動係数が基準値内を満たしたアミロイド前駆体蛋白質(APP, amyloid precursor protein)、コンタクチン 1(contactin-1)、受容体チロシンキナーゼ ErbB3、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF, glial cell derived neurotrophic factor)、肝細胞増殖因子(HGF, hepatocyte growth factor)、HGF 受容体、神経細胞接着分子(NCAM, neural cell adhesion molecule)-1、ニューロピリン 1(neuropilin-1)、S100 タンパク質 B(S100 calcium-binding protein B)、血管内皮増殖因子(VEGF, vascular endothelial growth factor)受容体 1、及び VEGF 受容体 2 の 11 種のタンパク質群について脳脊髄液中濃度を算出した。得られた各分子の濃度をもとに、健常対照者と統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害との間に有意差を示すバイオマーカーが存在するかを疾患横断的に調べた。分子間の相関関係、服薬の影響についても調べ、服薬の影響を統制した解析で疾患に関連したバイオマーカーであるかを検討した。また、各分子の濃度と陽性・陰性症状評価尺度、ヤング躁病評価尺度、ハミルトンうつ病評価尺度で測定される精神症状や統合失調症認知機能簡易評価尺度などの認知機能との関連を解析した。さらに、核磁気共鳴画像法で撮像した脳画像との関連をボクセル単位形態計測(voxel-based morphometry)と神経束空間統計(Tract-based Spatial Statistics)を用いた灰白質および白質の全脳構造解析で調べた。

## 【結 果】

疾患横断的な比較を行った結果、脳脊髄液中 APP と GDNF 量は統合失調症患者で健常対照者と比べ有意に減少しており、脳脊髄液中 APP と NCAM-1 量は双極性障害患者で健常対照者と比べ有意に減少していた。脳脊髄液中神経可塑性タンパク質量は、互いに分子間で有意に正に相関していたが、服薬の影響を殆ど受けていなかった。また、脳脊髄液中 HGF と S100B 量は統合失調症患者の陽性・陰性症状評価尺度、脳脊髄液中 S100B 量は双極性障害患者のヤング躁病評価尺度、脳脊髄液中 HGF、S100B、及び VEGF 受容体 2 量は大うつ病性障害患者のハミルトンうつ病評価尺度で評価される精神症状とそれぞれ有意に正に相関していた。さらに、大うつ病性障害患者では、脳脊髄液中 APP と NCAM-1 量は認知機能のうち作業記憶と有意に正に相関しており、ボクセル単位形態計測で脳脊髄液中 NCAM-1 量は左前頭眼窩回容量と有意に正に相関していた。

## 【考 察】

精神疾患の病態において APP、GDNF、及び NCAM-1 が特性マーカーとして、HGF、S100B、及び VEGF 受容体 2 が状態マーカーとして関与することが示唆され、精神疾患の中でも特に統合失調症と双極性障害において神経可塑性障害が見られることが明らかになった(Hidese et al.)<sup>1)</sup>。NCAM-1 については、我々の先行研究(Hidese et al., 2017)<sup>2)</sup>と一致した結果が得られ、加えて大うつ病性障害患者の記憶機能や灰白質構造と関連することが示された(Hidese et al.)<sup>3)</sup>。これらの所見は、精神疾患の神経可塑性仮説を支持するものと考えられた。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患の病態仮説である神経可塑性障害について、ヒト脳脊髄液を用いて多分子同時測定を行って検証した。磁性マイクロビーズシステムを用いて単一分子に限定しない測定を行うことで得られた今回の知見は、神経可塑性仮説を支持しており、これまでの基礎研究の成果が臨床に橋渡しされた点で有意義であった。本研究によって見出された精神疾患のバイオマーカーが診断の補助、治療法の開発、および脳内イメージング等の検査法の発展に寄与することが期待される。

## 【参考・文献】

1. Hidese, S., Hattori, K., et al. Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: A multiplex immunoassay study. submitted for publication
2. Hidese, S., Hattori, K., et al. Cerebrospinal fluid neural cell adhesion molecule levels and their correlation with clinical variables in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, (2017) Jun 2; 76: 12-18
3. Hidese, S., Hattori, K., et al. Correlation of cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels with cognitive function and whole-brain structure in patients with major depressive disorder. In preparation