

## 気分障害の脳内動態を反映する神経グリア由来エクソソーム関連血中バイオマーカー開発

加藤隆弘

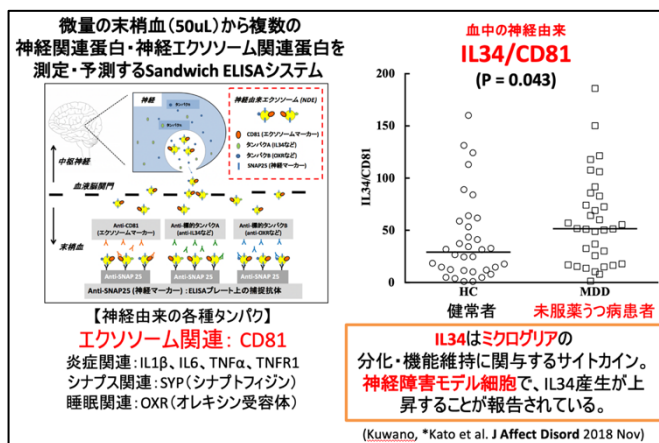
九州大学 大学院医学研究院 精神病態医学

## 【研究の背景】

気分障害に関して臨床上有用な客観的バイオマーカーは未だほとんど開発されていない。研究代表者は血中バイオマーカー開発を進めており、血液メタボローム解析に加えて、つい最近、末梢血中の神経由来エクソソーム関連蛋白を ELISA で測定する方法を日米共同研究として開発している。この方法により、未服薬うつ病患者において神経由来 IL-34 がうつ病患者と健常者の判別に有用である可能性を萌芽的に見出している (Kuwano, Kato, Mitsuhashi et al. J Affect Disord 2018 Nov)。IL-34 は脳内免疫細胞ミクログリアの活動性維持に不可欠なサイトカインであることが知られている。研究代表者は、こうした脳内細胞の動態を予測しうる幾つかの血液解析方法を組み合わせることで気分障害をはじめとする精神疾患の画期的なバイオマーカーの開発に繋がるとことを期待している。

## 【目 的】

本研究では、従来から実施してきた血液メタボローム解析に加えて、神経由来およびグリア由来のエクソソーム関連蛋白を右図のサンドイッチ ELISA 法を用いて測定することで、脳内動態を反映する気分障害の血中バイオマーカーを開発する。



## 【方 法】

本研究は、九州大学病院倫理審査委員会での承認の元で行った。

- 1) リクルート・臨床評価・採血: 九州大学病院気分障害外来に訪れる臨床患者 (主に気分障害圏)、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等を行った。さらに、経済ゲーム実験のひとつである信頼ゲームを導入し、独自開発した PC 版の信頼ゲームを用いて対人意思決定を測定した。具体的には、魅力度の異なる様々な委託相手 (一般人とモデルの顔写真) に対する委託金額 (他者への信頼行動の指標) および、委託相手への信頼度と魅力度も測定した。同時に、末梢血採血を行い、血漿を抽出し、凍結保存した。
- 2) 神経由来エクソソーム関連蛋白 (NDE) 及びグリア由来エクソソーム関連蛋白 (GDE) の測定: Sandwich Elisa 法 (上図) を用いて、患者血液 (血漿) から、NDE を計測した (Kuwano et al. 2018 に準じる)。NDE に関しては SNAP25 抗体を用いたが、GDE に関しては、アストロサイトでは X 抗体、オリゴデンドロサイトでは Y 抗体、ミクログリアでは Z 抗体を用いた (未公開データのため、本報告書では、X、Y、Z と匿名化した)。
- 3) 血中メタボローム解析も並行して行った。
- 4) 解析: 得られた臨床データとエクソソーム関連解析データおよびメタボローム解析の結果を基に関連する血中バイオマーカーを検索した。

## 【結 果】

神経由来エクソソーム関連蛋白 (NDE) 及びグリア由来エクソソーム関連蛋白 (GDE) に関しては、NDE に加えて GDE での評価系の確立に成功した。現在、患者および健常者から得られた血液による測定をすすめている段階にある (未公開データのため、本報告書では詳細は掲載せず)。

並行して行ったメタボローム解析では、独自開発した PC 版信頼ゲームとの相関で興味深い結果を得た (Kubo, Setoyama et al. *Sci Rep* 2021)。未服薬のうつ病患者と健常成人 (N=各 38 名、うち男性 22 名) において、メタボローム解析とともに、ゲーム実験における魅力度の異なる様々な委託相手 (一般人とモデルの顔写真) に対する委託金額 (他者への信頼行動の指標) および、委託相手への信頼度と魅力度の相関を検討した。同時に信頼行動や他者への魅力度と関連するバイオマーカー (メタボローム解析で明らかになった血中代謝物) を解析した。うつ病男性は健常群男性よりも女性委託相手に対して「狭まった対人嗜好 (focused preference と命名)」傾向が見出された。また、男性被験者でアセチルコリンおよびニコチン酸が「狭まった対人嗜好 (focused preference)」と負の相関を示しており、うつ病患者の選り好み傾向を反映するバイオマーカー候補を見出すことに成功した。

## 【考 察】

信頼ゲームとメタボローム解析との相関解析により得られた血中のアセチルコリンおよびニコチン酸は、脳内の活動に重要な役割を果たしている。両物質は、脳内では神経活動に加えてミクログリアをはじめとするグリア細胞の活動にも重要な物質であり、「狭まった対人嗜好 (focused preference)」がうつ病患者に生じる背景として、グリアの活動性の何らかの異常が示唆された。現在実施中の神経由来エクソソーム関連蛋白 (NDE) 及びグリア由来エクソソーム関連蛋白 (GDE) の結果 (未公開) にも鑑みることで、脳内の神経グリア相関とうつ病の病態との関連がより詳細に解明されることが期待される。

今回の信頼ゲームの結果自体、たいへん興味深いものであった。うつ病患者は他者に対する選り好みが強く、治療関係の構築が難しい傾向があるといった日常臨床でよくみられる経験を裏付けると考えられ、うつ病患者を対象とした栄養療法や対人関係療法等に重要な示唆をもたらすと考えられる。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の発展により、脳内の神経グリア相関を血液測定により予測することが可能となり、精神疾患の病態を反映したバイオマーカー開発が加速することが期待される。

## 【参考・引用文献】

- Kuwano N, Kato TA\*, Mitsuhashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Sakurai T, Kanba S. Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study. *J Affect Disord*. 2018 Nov 240:88-98.
- Kuwano N, Kato TA\*, Setoyama D, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Kishimoto J, Kang D, Kanba S. Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study. *J Affect Disord*. 2018 Apr 15;231:74-82.
- Setoyama D, Yoshino A, Takamura M, Okada G, Iwata M, Tsunetomi K, Ohgidani M, Kuwano N, Yoshimoto J, Okamoto Y, Yamawaki S, Kanba S, Kang D, Kato TA\*: Personality classification enhances blood metabolome analysis and biotyping for major depressive disorders: two-species investigation. *J Affect Disord*. 2021 Jan 279:20-30.
- Kubo H#, Setoyama D#, Watabe M, Ohgidani M, Hayakawa K, Kuwano N, Sato-Kasai M, Katsuki R, Kanba S, Kang D, Kato TA\* (#: Equally contributed): Plasma acetylcholine and nicotinic acid are correlated with focused preference for photographed females in depressed males: an economic game study. *Sci Rep* 2021 Jan 11:2199