

## うつ病診断のための血漿糖鎖バイオマーカーの探索

山形弘隆

山口大学医学部附属病院 精神科神経科

### 【研究の背景】

うつ病の診断は、ICD10 や DSM-5 のような症状の組み合わせから判断する操作的診断法しかない。そのため、客観的で簡便なバイオマーカーの発見が切に望まれている。

糖鎖は、個々の細胞に特異的な情報伝達や細胞間コミュニケーションなどの役割を果たしており、近年は各疾患の糖鎖バイオマーカーの検索が盛んに行われているが、うつ病患者でのバイオマーカー検索は最近まで行われていなかった<sup>1)</sup>。

申請者は、うつ病患者のうつ状態および寛解状態の血漿タンパク質の糖鎖構造について、様々な糖鎖構造に対する結合親和性を有する 45 種のレクチンを用いたレクチンマイクロアレイで糖鎖構造を解析したところ、10 種のレクチンタンパクの結合強度がうつ病患者で有意に変化していることが分かり、特に  $\alpha$ 2-6 結合シアル酸構造 (Sia- $\alpha$ 2-6Gal/GalNAc) が、うつ病モデルマウスおよびうつ病患者の両方において変化することが分かった<sup>2)</sup>。うつ病の血漿中の糖鎖マーカーやうつ病モデルマウスにおける糖鎖変化について、さらに解析を進めることが重要である。

### 【目 的】

本研究では、血漿中のうつ病診断につながる糖タンパク質を同定することを目指す。同定された糖タンパク質をターゲットとして、抗体オーバーレイ・レクチンマイクロアレイ法でうつ病患者血漿をプロットし、うつ病治療反応性や診断マーカーとしての妥当性を検証することを目的とする。

### 【方 法】

各種レクチンを用いて、血漿タンパク質のプルダウンアッセイを行う。当大学の臨床研究センターで承認を得て集められた健常者、うつ状態のうつ病患者および寛解後のうつ病患者の血漿サンプルに、レクチンを固定化させたビーズを入れて糖タンパクを結合させる。結合させたビーズを十分洗浄した後、溶出液で溶出する。溶出液中の糖タンパク質を電気泳動 (SDS-PAGE) で分離した後、銀染色等で染めてうつ病患者に特異的な特定のバンドを同定する。同定したバンドをゲルから切り出し、高感度質量分析技術 (LC-MS/MS) を用いて、精製した糖タンパク質を同定する。

### 【結 果】

あるレクチンを用いて、健常者およびうつ病患者の血漿タンパク質のプルダウンアッセイを行い、サンプルを電気泳動後に銀染色をおこなったところ、4 本のバンドが健常者と比較してうつ病患者で変化していることを発見した。これらのバンドを切り出し、質量分析を行ったところ、2 つの糖タンパク質が有力な候補として同定された。このうち、1 つのタンパク質については、ウェスタンブロットでもうつ病患者における変化が確認できた。

## 【考 察】

うつ病患者に特異的に変化している血漿糖タンパクを同定した。これらはうつ病診断マーカーとして有用な可能性がある。しかし、ウェスタンブロットで確認できた患者サンプル数はまだ少ないため、今後は抗体オーバーレイ・レクチンマイクロアレイ法や ELISA を用いた定量解析方法を構築し、より多くの患者サンプルを用いて、同定した糖タンパク質の変化を確かめる予定である。また、他のレクチンを用いたプルダウンアッセイも継続的に行っていく予定である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病診断のための血漿バイオマーカーが同定されることで、プライマリーケア等でうつ病診断が容易かつ客観的に行えるようになる。血液検査でうつ病診断や他の精神疾患が鑑別できるようになれば、薬剤選択が容易となり、治療期間短縮が見込まれる。

## 【参考・引用文献】

1. Yamagata, H. & Nakagawa, S. Glycosylation and Depression—A Review. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 32, E157–E160, doi:10.4052/tigg.2002.1E (2020).
2. Yamagata, H. et al. Altered plasma protein glycosylation in a mouse model of depression and in patients with major depression. *J Affect Disord* 233, 79–85, doi:10.1016/j.jad.2017.08.057 (2018).