

研究テーマ： 中高年者のメンタルヘルスに関するストレスバイオマーカー開発のための生物学的研究	
研究代表者（職氏名）：教授 龍治 英	所属：生命環境学部生命科学科
共同研究者（職氏名）：国立病院機構呉医療センター精神科・臨床研究部 科長・室長 竹林 実	

1. 研究の背景および目的

WHOの統計によれば、我が国には300万人以上の「うつ病」罹患者がいると推定され、大きな社会的問題になりつつある。更に「うつ病」が原因で、中高年者等が自殺に至るケースがここ数年2万件を越えている。

「うつ病」は専門医による1年程度の治療により60～80%が治癒可能であるだけに、その早期診断が重要である。ところがこうした精神的疾患の診断については問診に頼っているのが現状で、他の一般的疾患のように生化学的検査による客観的診断ができる体制が望まれている。特に患者と意思疎通が困難な高齢者においてその必要性が高い。生化学的診断法とは、「うつ病」に特有な体内物質（マーカー）の増減を、非侵襲的な血液検査等により診断を行うものである。しかし、現在のところ診断に適した信頼できるマーカーは知られていない。

このような現状を踏まえ、申請者はマウスを用いたストレスのモデル実験により、ストレス負荷後に顕著な増加を示す血液蛋白質の網羅的探索を行って来た。これまでに少なくとも2種の血清蛋白質がストレスに依存した増加を示すことが明らかになった。そこで本研究では、これら蛋白質の同定、およびその動態を解析することを目的とした。他方、共同研究者は、うつ病の生物学的知見から幾つかの蛋白質に焦点を絞って分析し、神経細胞の新生を促進する機能を持った血管内皮細胞成長因子VEGFの量が、うつ病罹患者では有為に高いことを見出している。本研究では、第2のマーカー候補として、抗うつ薬が結合することで知られるシグマ1受容体に着目し、うつ病との相関について解析した。

2. 研究結果

マウスを用いたモデル実験では、2種のマーカー候補蛋白質（蛋白質2および3）について、ストレスに応答した振舞いを詳細に分析した。蛋白質2は1hrのストレスを2回負荷する程度で10倍以上の増加を示したが、蛋白質3はより強いストレスがその応答に必要であった。またストレスからの解放後5日間で元のレベルへの回復が見られた。これらはマーカーとして想定される通りの挙動である。さらに、質量分析によるアミノ酸配列の決定から、これら蛋白質を同定すると共に、抗体による迅速な検出方法を確立した。

次にうつ病のマーカー候補蛋白質については、シグマ1受容体に焦点を絞り解析した。まずこの蛋白質は、脳内ばかりでなく末梢血中にも相当量発現していることを明らかにした。そこで気分障害（うつ病および躁うつ病）患者56名と健常者56名を対象に血液の分析を行ったところ、男性の気分障害患者においては、この蛋白質の血中量が有為に低下していた。これらの結果は、シグマ1受容体が男性患者の診断マーカーとして利用できる可能性を示唆している。

3. 考察および今後の展開

我々がマウスの血液で見出した2種のマーカー候補蛋白質は、ストレスとの相関がより明確になれば、ヒトにおける新規診断マーカー開発のための大きな力になるものと期待される。また、本研究で開発されたストレス評価のためのマウス実験システムは、耐ストレス効果を有する薬剤・機能性食品の1次スクリーニングに直ちに用いることが可能であり、その波及効果は極めて高い。

シグマ1受容体については、特に男性のうつ病患者の診断マーカーとして有用である可能性があるため、医療の分野に貢献できることが期待される。

ストレス性疾患のような複雑な疾患の診断には、単独のマーカーでは十分でなく、少なくとも数種類のマーカーの発現を総合して評価する必要がある。したがって、ここで示された蛋白質ばかりではなく、さらに多くのマーカーの探索に発展させる必要があるものと考えている。