

論 文 内 容 要 旨

Reduced Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of

Autotaxin in Major Depressive Disorder

(うつ病患者における血清および脳脊髄液中の
オートタキシン濃度の減少)

International Journal of Neuropsychopharmacology,

2019, in press.

主指導教員：岡本 泰昌 教授

(医系科学研究科 精神神経医科学)

副指導教員：酒井 規雄 教授

(医系科学研究科 神経薬理学)

副指導教員：山下 英尚 准教授

(医系科学研究科 精神神経医科学)

板垣 圭

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】オートタキシン (ATX) はリゾホスファチジン酸 (LPA) の主要な産生酵素蛋白質で、脳内を含めて生体に幅広く分布している。LPA は脂質の中でもリゾリン脂質に属し、神経発達、炎症および免疫系などの多彩な生理活性を有する。特に LPA 受容体のうち LPA1 受容体は抗うつ薬の結合部位であること、ノックアウトによりうつ病様の行動が生じることが報告されている。これらの基礎研究から、うつ病の病態に ATX/LPA 系のリゾリン脂質が関連することが推測されるが、患者臨床サンプルを用いた検討はなされていない。LPA は不安定な脂質で、多くの分子種があることが知られ、ATX 存在下では容易に合成され増加するため、正確な測定が困難である。一方、ATX は安定した蛋白質で、血中 ATX 蛋白濃度は血中 LPA 濃度と強い相関が報告されている。従って、ATX 蛋白濃度は、ATX/LPA 系リゾリン脂質の動態を示すサロゲートマーカーになり得ると考えられる。本研究では、(1) うつ病患者の血清および脳脊髄液を用いて ATX 蛋白濃度を測定し、健常者と比較する。(2) 重症度の高いうつ病の治療で用いられる電気けいれん療法 (ECT) の治療前後で血清中の ATX 蛋白濃度を測定し、うつ症状との関連性を検討する。これらの結果から、うつ病の病態および治療に、ATX/LPA 系リゾリン脂質が関与するかどうかを明らかにすることが本研究の目的である。

【方法】当センターで ECT を行うこととなった重症うつ病エピソードを有するうつ病群 (N = 37 ; ECT 実施前) および年齢と性別を一致させた健常者群 (N = 47) から血液を採取した。うつ病群では ECT を週に 2-3 回実施 (計 3-15 回、平均 10.0 ± 3.5 回) し、再度、血液を採取した (N = 30 ; ECT 実施後)。また、うつ病群 (N = 26) および健常者群 (N = 27) の脳脊髄液は、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) より提供された。血清・脳脊髄液 ATX 濃度は ELISA 法で測定し、うつ病群のうつ症状の評価はハミルトンうつ病スケール (HDRS) を用いて行った。なお、本研究は、当センターおよび NCNP の倫理委員会承認を受けたプロトコールに従い実施し、すべての対象者から文書による同意を得た。

【結果】血清・脳脊髄液ともに、うつ病群および健常者群に関わらず、女性の方が男性に比べ ATX 濃度は有意に高かったため、性差の影響を補正し、以後の解析を行った。血清・脳脊髄液ともにうつ病群では健常者群に比べ ATX 濃度は有意に低かった (血清 : $\beta = -30.998$, $p = .001$ 、脳脊髄液 : $\beta = -17.186$, $p = .028$)。また、血清 ATX 濃度は HDRS スコアに有意に影響した ($\beta = -1.714$, $p = .032$)。一方、脳脊髄液 ATX 濃度は HDRS スコアに有意な影響を認めなかった ($\beta = -1.341$, $p = .186$)。なお、血清および脳脊髄液 ATX 濃度は年齢、発症年齢、うつ病エピソード期間、うつ病エピソード回数、体重、BMI、喫煙歴、NSAIDs 使用歴、抗うつ薬内服量との関連はなかった。さらに、うつ病群で ECT 実施前に比べ実施後では血清 ATX 濃度が有意に上昇した ($p = .001$)。また、ECT 前後の血清 ATX 濃度の変化は HDRS スコアに有意に関連した ($\beta = -1.243$, $p = .005$)。

【考察】うつ病患者の血清 ATX 濃度は有意に低下しており、うつ病群の血清 ATX 濃度はうつ症状スコアと関連を示し、ECT により血清 ATX 濃度の変化はうつ症状の変化と有意に関連した。ATX 蛋白濃度の低下は ATX/LPA 系リゾリン脂質の機能不全を示唆し、これらの異常が神経発達、炎症および免疫系に影響を与える可能性が示唆された。中枢神経系において ATX はグリア細胞

であるオリゴデンドロサイトや反応性アストロサイトに多く発現していること知られている。これらのグリア細胞はうつ病患者の死後脳において減少していること、さらにうつ病モデル動物でも大脳皮質や海馬で減少していることが報告されている。また、ECTはオリゴデンドロサイトや反応性アストロサイトなどのグリア細胞を増加させることも明らかになっている。これらの研究知見と、今回のうつ病患者でのATX濃度の低下が血清だけでなく脳脊髄液においても認められたことを併せ考えると、うつ病患者でのグリア細胞の減少、ECT後のグリア細胞の増加の可能性が推定された。本研究は、臨床患者サンプルを用いてATX/LPA系リゾリン脂質とうつ病の病態および治療との関連性をはじめて示した研究で、うつ病の病態理解や新規抗うつ薬開発につながる重要な知見と考えられた。