

論文内容要旨

Increased Matrix Metalloproteinases in Cerebrospinal Fluids of Patients With Major Depressive Disorder and Schizophrenia

(大うつ病性障害および統合失調症患者の脳脊髄液マトリックスメタロプロテイナーゼは増加する)

International Journal of Neuropsychopharmacology, 2020, 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：橋本 浩一教授
(医系科学研究科 神経生理学)

副指導教員：岡田 剛准教授
(医系科学研究科 精神神経医科学)

大盛 航

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

脳の慢性炎症は、うつ病および統合失調症の病態生理において極めて重要な役割を果たしている。マトリックスメタロプロテイナーゼ (Matrix Metalloproteinases; MMPs) は、炎症性プロセスに関与する細胞外プロテアーゼであり、うつ病および統合失調症患者の脳脊髄液中で増加する Interleukin (IL) -6 と相互作用する。しかしうつ病および統合失調症患者の脳脊髄液 MMPs の機能については不明である。以上よりうつ病および統合失調症患者の脳脊髄液 MMPs を健常者の MMPs と比較した。

【方法】

患者の診断はアメリカ精神医学会の診断基準によって行ない、臨床症状はうつ病においてはハミルトンうつ病評価尺度、統合失調症においては陽性・陰性症状評価尺度で評価した。うつ病群 (N = 90)、統合失調症群 (N = 86) および年齢と性別を一致させた健常群 (N = 106) から脳脊髄液を採取した。また患者および健常者は全て日本人であった。脳脊髄液 MMPs 濃度はマルチプレックスビーズベース解析を用いて測定した。統計学的検定は多変量線形回帰分析を用いて行った。なお、本研究は、呉医療センターおよび国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で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】

MMP-2, 7, 10 濃度が測定可能であった。患者群および健常群に関わらず、MMP-8 以外の MMPs 濃度は年齢と有意な正の相関を示し、男性の方が女性に比べ有意に高かったため、年齢と性差の影響を補正し、以後の解析を行った。MMP-2 濃度は、健常群と比較してうつ病群と統合失調症群において有意に高かった (うつ病: $P = 0.018$; 統合失調症: $P = 0.031$)。またうつ病群において MMP-2 濃度はハミルトンうつ病評価尺度に有意に影響した ($P = 0.045$)。一方、統合失調症群において MMP-2 濃度は陽性・陰性症状評価尺度に有意な影響を認めなかった ($P = 0.193$)。さらに診断に関係なく MMP-2, 7, 10 濃度は相互に影響があり、MMP-7, 10 濃度は、健常群と比較してうつ病群で有意に上昇した (MMP-7: $P = 0.046$; MMP-10: $P = 0.005$) が、統合失調症群では差がなかった (MMP-7: $P = 0.351$; MMP-10: $P = 0.088$)。なお、MMPs 濃度は BMI、抗うつ薬内服量、抗精神病薬内服量、脳脊髄液白血球数との関連はなかった。

【考察】

脳脊髄液中の MMP-2 濃度が、うつ病群および統合失調症群で有意に上昇し、うつ病群の MMP-2 濃度はうつ症状スコアと関連を示したが、統合失調症群では症状スコアとの関連は認めなかった。MMP-2, 7, 10 濃度は、うつ病群、統合失調症群、および健常群全てにおいて相互に関連を認めしたが、MMP-7, 10 濃度は、うつ病群でのみ上昇した。MMP-2 は、脳内を含めて生体に幅広く分布し、中枢神経領域では免疫細胞であるミクログリアを活性化する。また活性化されたミクログリアは MMP-2 を分泌する。活性化ミクログリアは神経炎症を反映し、トランスロケータータンパク質リガンドを用いた陽電子放出断層撮影 (PET) で定量可能であるが、過去の報告ではミクログリアの活性化とうつ病患者におけるうつ症状の合計スコアおよび統合失調症患者における特定の症状スコアとの関連が示されている。したがって、本研究での両疾患における脳脊髄

液 MMP-2 濃度の上昇は、ミクログリアの活性化によって誘発された炎症性プロセスの存在を示唆している。また MMP-7, 10 はミクログリアから分泌され、MMP-10 は MMP-7 を、MMP-7 は MMP-2 を活性化すると報告されている。今回の結果と合わせると、うつ病患者で活性化される可能性のある MMP-2, 7, 10 間の相互作用を含む炎症カスケードの存在を示唆している。活性化ミクログリアは多くの炎症性サイトカインを分泌するが、うつ病では Tumor Necrosis Factor (TNF) - α の発現の上昇が、統合失調症では IL-8 の発現の上昇が報告されている。さらに TNF- α は MMP-7, 10 の発現を誘導すると報告されており、このことは今回うつ病患者のみで MMP-7, 10 濃度が上昇したことを説明している可能性がある。本研究は、患者の脳脊髄液サンプルを用いてうつ病および統合失調症における MMP-2 濃度の上昇と脳内炎症との関連性をはじめて示した研究である。さらに MMP-2 の状態依存的な変化と MMP-2, 7, 10 を含むカスケードの活性化がうつ病の病態生理の解明につながる重要な知見と考えられた。