

# 論 文 内 容 要 旨

Kynurenic acid is a potential overlapped biomarker between diagnosis and treatment response for depression from metabolome analysis

(キヌレン酸はうつ病の診断と治療効果予測に有用なバイオマーカーである ～メタボローム解析～)

Scientific Reports, 10(1):16822,2020.

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)

撰 尚之

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】大うつ病性障害（うつ病）は抑うつ気分や興味・喜びの喪失をはじめとした様々な症状の有無を詳細な問診によって把握することで診断され、客観的な診断バイオマーカーは存在しない。また、治療前に有効な治療法を的確に予測することは困難である。最初に投与した抗うつ薬により寛解に達するうつ病患者は約 40%のみで、早期に最適な治療を行うことは、症状の寛解と機能の回復につながるため、診断と治療効果の予測に有用なバイオマーカーが望まれる。メタボローム解析は、これまでの知見からは予測できない生体内代謝物の変化を、網羅的に探索する方法であり、多くの研究成果をあげてきた。以上より、メタボローム解析を用いてうつ病と健常者を判別し、同時にエスシタロプラムの治療効果を予測する血漿代謝産物を探索した。

【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い、臨床症状はハミルトンうつ病評価尺度（HRSD）で評価した。うつ病の診断に有用な代謝産物を検出するために、うつ病患者（88例）および健常者（88例）から血液を採取し、血漿のメタボローム解析を LCMS - 8060（Shimazu）を用いて行った。うつ病患者群と健常群の比較分析を各代謝産物について Wilcoxon 順位和検定を用いた。次に、エスシタロプラムの治療効果予測に有用な代謝産物を検出するために、約 6 週間のエスシタロプラム治療を完了した患者 62 例から得られた各代謝産物について、HRSD の改善率との関連を回帰分析を用いて検討した。これらの解析で重複して有意な結果が得られた代謝産物を、うつ病の診断およびエスシタロプラムの治療効果を予測するバイオマーカーとして同定した。本研究は、広島大学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書面による同意を得た。

【結果】メタボローム解析により 73 の代謝産物を検出した。これらの代謝産物を、うつ病患者群と健常群で比較した結果、20 の代謝産物で有意差を認めた。そのうちうつ病患者群で、5 つの代謝産物（5-オキソプロリン、3-ヒドロキシ酪酸、ニコチンアミド、グルタミン酸、プトレシン）が有意に上昇しており、15 の代謝物（サルコシン、セリン、アラニン、キサントレン酸、キサントシン、チロシン、フェニルアラニン、3-メチルヒスチジン、アスパラギン、キヌレン酸、2-アミノイソ吉草酸、トレオニン、トリプトファン、ピルビン酸、3-ヒドロキシキヌレニン）が有意に低下していた。次に、エスシタロプラムの治療効果と代謝産物との関連を検討し、2 つの代謝産物（キヌレン酸とキヌレニン）が、HRSD の改善率と有意に負の相関を示した。性別、年齢および治療開始時の HRSD スコアの影響を補正した重回帰モデルを用いて分析を行っても、同様の結果を示した。これらの結果を踏まえてうつ病患者群を健常群から判別する代謝産物と、エスシタロプラムの治療効果を予測する代謝産物を検討し、キヌレン酸の重複を認めた。

【考察】本研究の結果から、キヌレン酸がうつ病の診断とエスシタロプラムの治療効果を予測するバイオマーカーとして考えられた。すなわち、キヌレン酸は、うつ病でより低値を示し、低値である患者ほどエスシタロプラムに対する良好な治療反応を示した。キヌレン酸は、うつ病の病態との関連が示唆されているキヌレニン経路の代謝産物の一つであり、NMDA 受容体拮抗作用を有し、神経保護作用を示す。先行研究でも、血漿キヌレン酸は、健常群と比較してうつ病患者群で減少していることが報告されている。また治療開始時の低いキヌレン酸レベルとエスシタロプラムの良好な治療反応性の関係は、これまでに報告されていないが、他の抗うつ薬の治療の前

後で血漿キヌレン酸が上昇したという報告があり、本研究の結果を支持する。本研究は、メタボローム解析を用いて、うつ病の診断に有用でかつ抗うつ薬であるエスシタロプラムの治療効果を予測するバイオマーカーを同定した、はじめての研究である。キヌレン酸の低下がうつ病の病態生理に関与している可能性を示すとともに、治療薬選択の最適化にもつながる重要な知見と考えられた。