



TITLE:

Serum Metabolic Profiles of the Tryptophan-Kynurenine Pathway in the high risk subjects of major depressive disorder(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Sakurai, Masashi

CITATION:

Sakurai, Masashi. Serum Metabolic Profiles of the Tryptophan-Kynurenine Pathway in the high risk subjects of major depressive disorder. 京都大学, 2020, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2020-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22836>

RIGHT:

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

(続紙 1)

京都大学	博士 (人間健康科学)	氏名	桜井 雅史
論文題目	Serum Metabolic Profiles of the Tryptophan-Kynurenine Pathway in the high risk subjects of major depressive disorder (うつ病ハイリスク群における血液中のトリプトファン-キヌレニン経路代謝産物プロファイルについて)		
(論文内容の要旨)			
<p>うつ病の患者数はWHOによると2015年時点で3億人に上ると発表されており、年々患者数は増加している。社会的にも重要な疾患であるが、有効なバイオマーカーはまだほとんど報告されていない。一方、慢性炎症性疾患において、トリプトファンの主要代謝経路であるキヌレニン経路がうつ病の発症に大きな影響を及ぼしていることが報告されている。そこで、発症前のうつ病ハイリスク群について血清中のトリプトファン代謝産物を経年的、網羅的に測定して比較検討し、将来バイオマーカーとなりうる指標を探索することを目的とした。</p> <p>血清中のキヌレニン経路のトリプトファン代謝産物として、tryptophan (TRP)、kynurenine (KYN)、3-hydroxyanthranilic acid (3HAA)、3-hydroxykynurenine (3HK)、kynurenic acid (KYNA)、anthranilic acid (AA) を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定を行った。</p> <p>うつ病ハイリスク群と正常群については、抑うつ問診票 (CES-D、GHQ28、構造化面接法 (BSID)) を用いて、一般社団法人健康科学リソースセンター (RECHS) の健常者データベースより抽出を行った。うつ病ハイリスク群はCES-Dスコア≥ 16、GHQ28スコア≥ 8、BSID陽性、抗うつ薬の服用なしを条件とし、正常群としてはCES-Dスコア< 16、GHQ28スコア< 8、BSID陰性、さらに健常者として性質を均一化するために、アルコール20g/日未満、非喫煙、BMI< 25、血圧 < 140 mmHg / 90 mmHg、空腹時血糖 < 110 mg/dL、LDL < 140 mg/dL、TG < 150 mg/dL、HDL > 40 mg/dLを条件とした。また、経年的な抑うつ状態と代謝産物の変化を調べるため、うつ病ハイリスク群へ変化した群として1年目のCES-Dスコア< 16から2年目のCES-Dスコア> 16に変化し、かつ1年目と2年目のスコア差が10以上という条件を用いて抽出し、正常群として2年間CES-Dスコア< 8となる群を抽出した。</p> <p>疾患群としては、炎症を通じてうつ病と関係のある疼痛性障害症例と対象となる健常群についてトリプトファン代謝産物解析を行った。また、予測不可能な慢性的な軽度ストレス (CUMS) による抑うつのモデルマウスを用いて検証も行った。</p> <p>うつ病ハイリスク群(n=59)と正常群(n=61)を比較したところ、うつ病ハイリスク群のAAの値が正常群と比べて有意に高く、またTRPが有意に低かった。他の代謝産物についてはほとんど差はなく、男女差についてもほとんどなかった。</p> <p>うつ病ハイリスク群へ変化した群(n=33)と正常群(n=66)を比較したところ、AA値の変化率 AA_{2nd} / AA_{1st} が有意に大きく、他の代謝産物の変化率は正常群と変わらなかった。各代謝産物の変化率とCES-Dの変化の差について相関係数を計算したところ、CES-Dの変化の差とAAの変化率との相関係数は0.53であり、他の代謝産物には相関は見られなかった。この結果から、CES-Dのスコアが上昇するほどAAの変化も大き</p>			

(続紙 2)

くなることが示された。うつ病ハイリスク群へ変化した群について、サイトカインの変化について測定したところ、IL-1RAがAAの変化と負の相関を示した。

疼痛性障害症例(n=48)と健常群(n=42)について、同様にトリプトファン代謝産物を測定したところ、疼痛性障害症例は健常群に比べてAA値が有意に高く、TRPと3HAA値が有意に低かった。

またCUMSによる抑うつのモデルマウスにおいても、抑うつ群はコントロール群に比べて血清AA値の有意な上昇を示した。

これらの結果から、うつ病ハイリスク群は疾患群と同様に血清AA値の上昇を示しており、血清AA値がうつ病の初期段階でバイオマーカーとなりうる可能性を示唆している。

(論文審査の結果の要旨)

うつ病は社会的に重要な疾患であるが、有効なバイオマーカーは未だほとんど報告されていない。一方、慢性炎症性疾患において、トリプトファン (TRP) の主要代謝経路であるキヌレニン経路がうつ病の発症に影響を及ぼしていることが報告されている。審査した論文は、発症前のうつ病ハイリスク群について血清中のトリプトファン代謝産物を経年的、網羅的に測定して比較検討し、将来バイオマーカーとなりうる指標を探索することを目的とした研究である。データベースから問診票による抑うつスコアを用いてうつ病ハイリスク群と正常群のサンプルを検索し、血清中のトリプトファン-キヌレニン経路代謝産物として、TRP、キヌレニン、キヌレン酸、アントラニル酸 (AA) などを測定した結果、うつ病ハイリスク群のAAの値が正常群と比べて有意に高く、またTRPが有意に低い値を示した。また、うつ病ハイリスク群へ変化した群と正常群の経年変化を比較したところ、AA値の変化率 AA_{2nd} / AA_{1st} が有意に大きく、抑うつスコアの上昇と正の相関を示した。さらに、疼痛性障害症例による疾患群および予測不可能な慢性的な軽度ストレスによる抑うつモデルマウスにおいても同様の結果を示すことを確認した。以上より血清AA値がうつ病の初期段階でバイオマーカーとなりうる可能性を示唆した。

以上の研究はうつ病におけるTRP代謝が果たす役割の解明に貢献し、特に慢性疾患のバイオマーカー探索の手法に新しい知見を与えたと考えられる。

したがって、本論文は博士 (人間健康科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、2020年8月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日： 年 月 日以降