

# 血漿エクソソームを用いた うつ病の判別を補助する方法

山口大学 大学院医学系研究科 高次脳機能病態学講座  
助教 富永 香菜

2025年12月4日

# 従来技術とその問題点

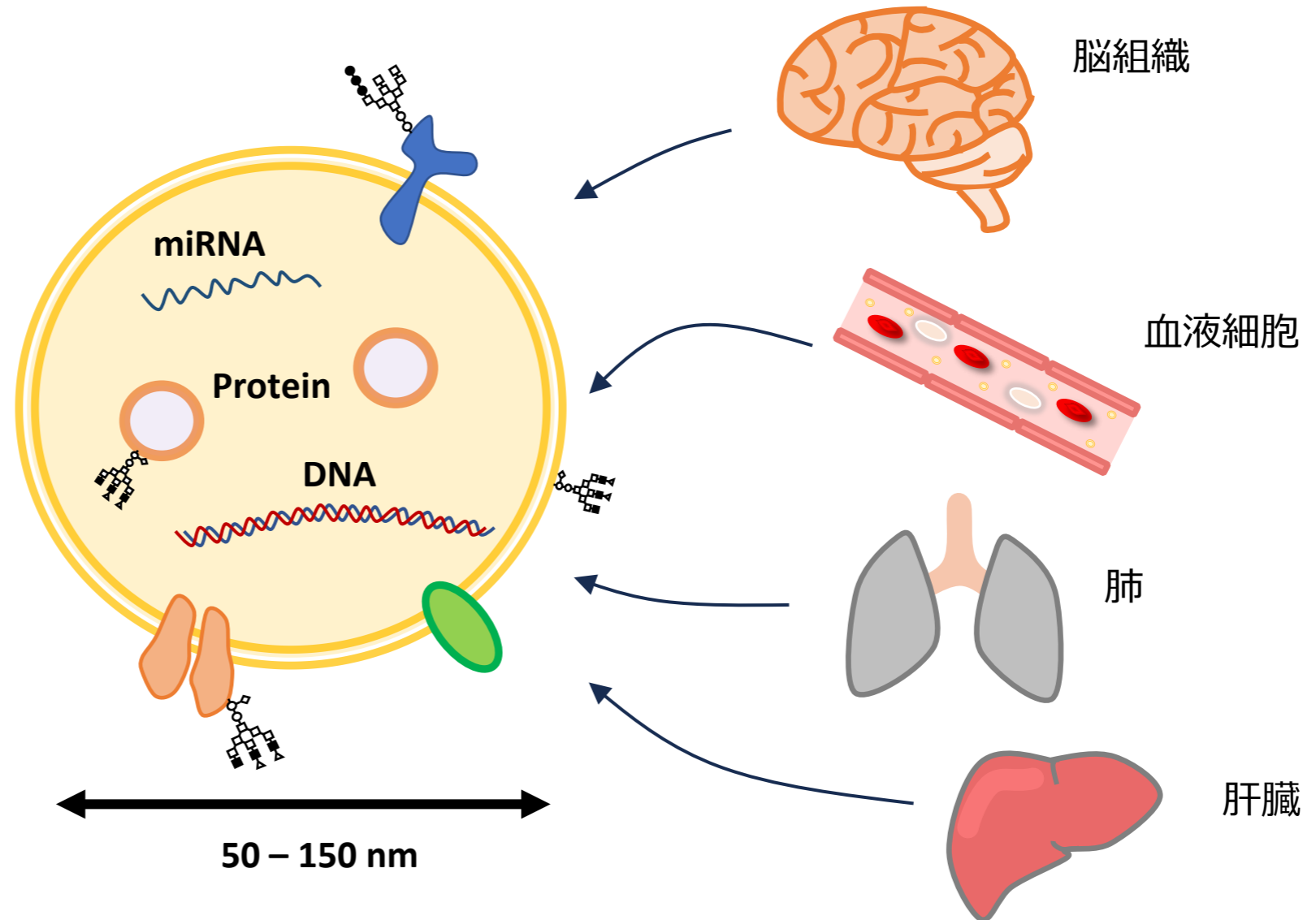
本邦の精神疾患を有する総患者数は600万人を超え、その中でも気分障害の患者数は最も多い。気分障害の一つであるうつ病は、精神的、身体的ストレスなどを背景に、ストレス関連症状や不眠、自殺企図等が発生するリスクが高まる重篤な疾患である。

現在うつ病の診断ではICD-11やDSM-5-TRという指標が用いられるが、医師の主観的判断要素が排除できなかった。加えて、うつ病は早期発見、早期介入を行うことで治療の長期化や悪化を防ぐことができるため、初診時に精度の高い診察が重要となる。このような背景からうつ病の客観的で定量性のある診断法が求められている。

# 新技術の特徴 (1)

## 細胞外小胞 (エクソソーム)

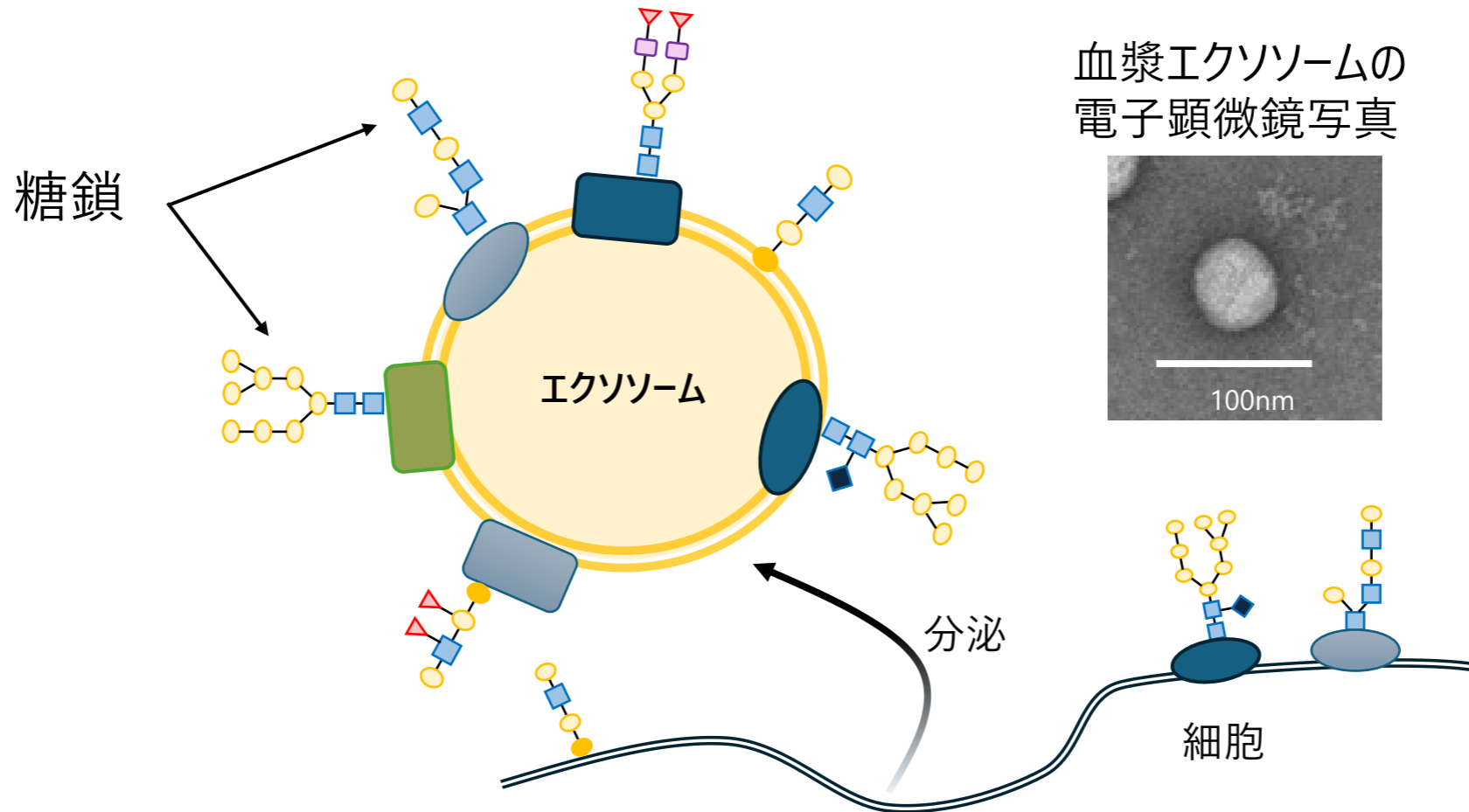
さまざまな細胞から分泌される50-100nmの脂質二重膜の小胞で、核酸やタンパク質などが含まれている。  
エクソソームは分泌元の臓器や細胞の特徴を反映していることから、疾患のバイオマーカーとしての利用が期待されている。



## 新技術の特徴 (2)

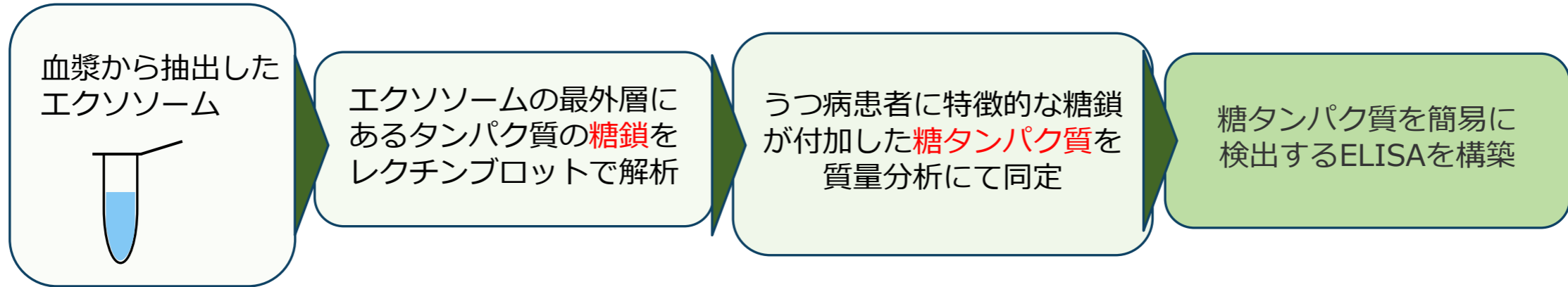
### 糖鎖

全ての細胞表面は膜タンパク質や膜脂質が糖鎖修飾されているため、最外層には糖鎖が表出しているが、エクソソームも同様に、膜表面に糖鎖修飾がある。分化などの細胞の状態や疾患により糖鎖構造がかわる。



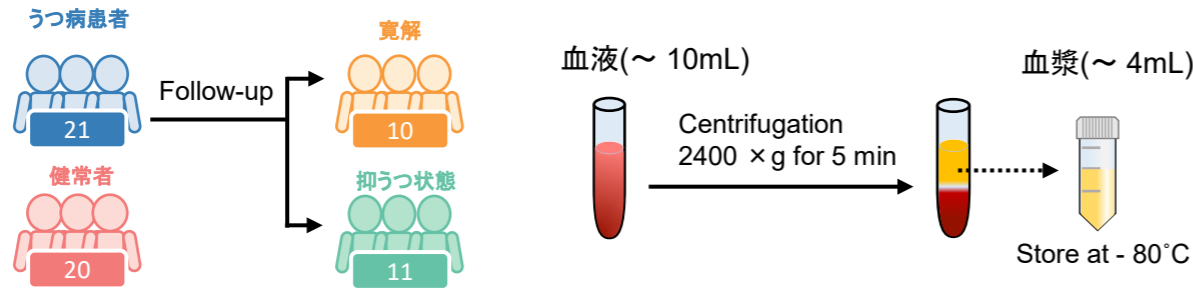
# 新技術の特徴 (3)

## 本研究の流れ

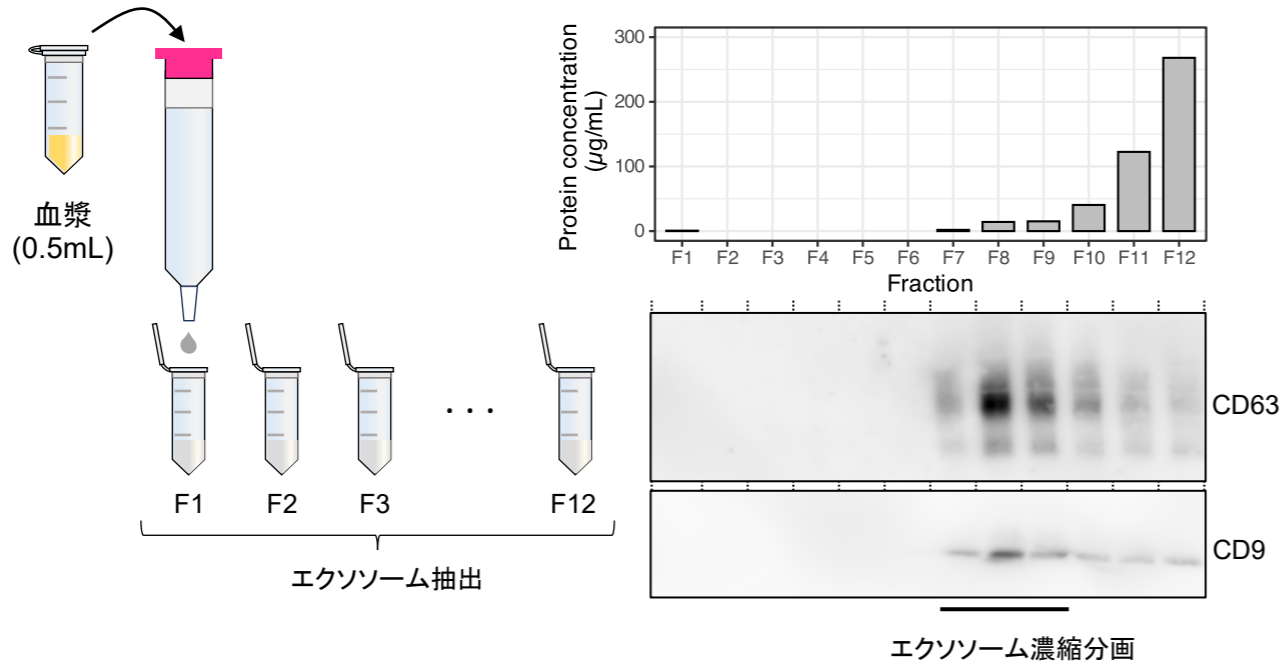


# 新技術の特徴 (4)

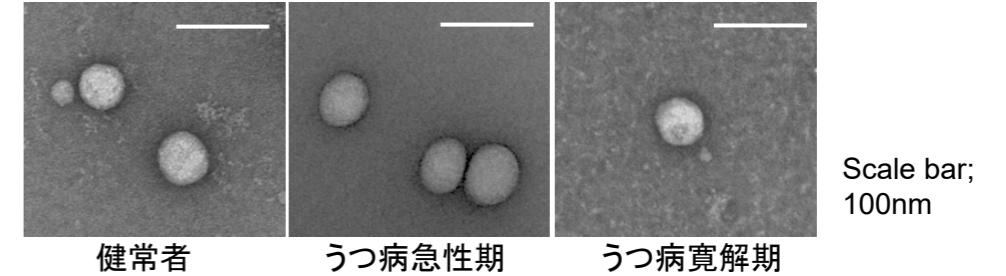
## 血漿サンプルの準備



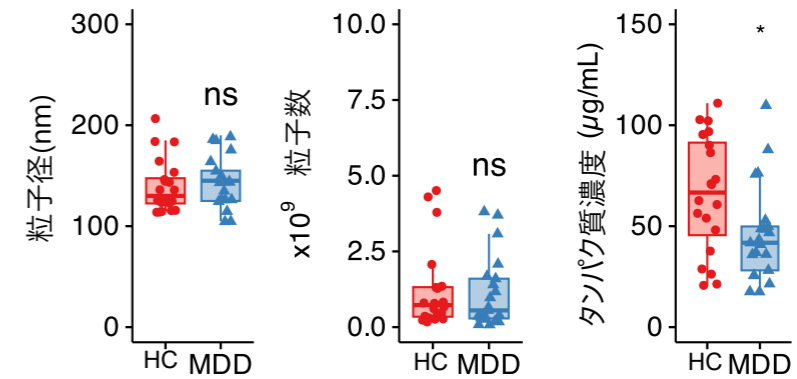
## クロマトグラフィーによるエクソソームの抽出



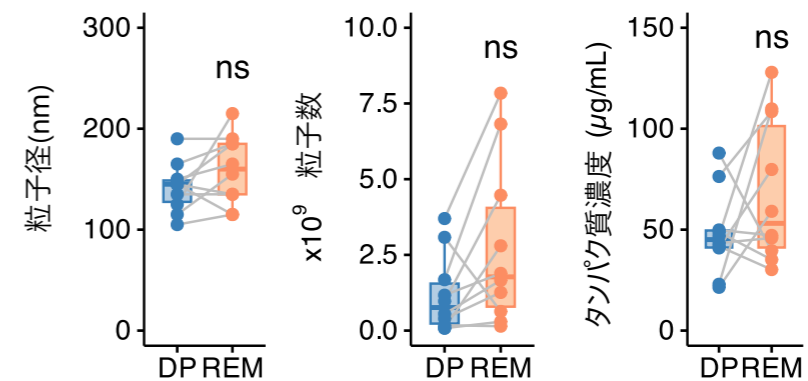
## 電子顕微鏡写真



## 健常者(HS) vs うつ病患者(MDD)

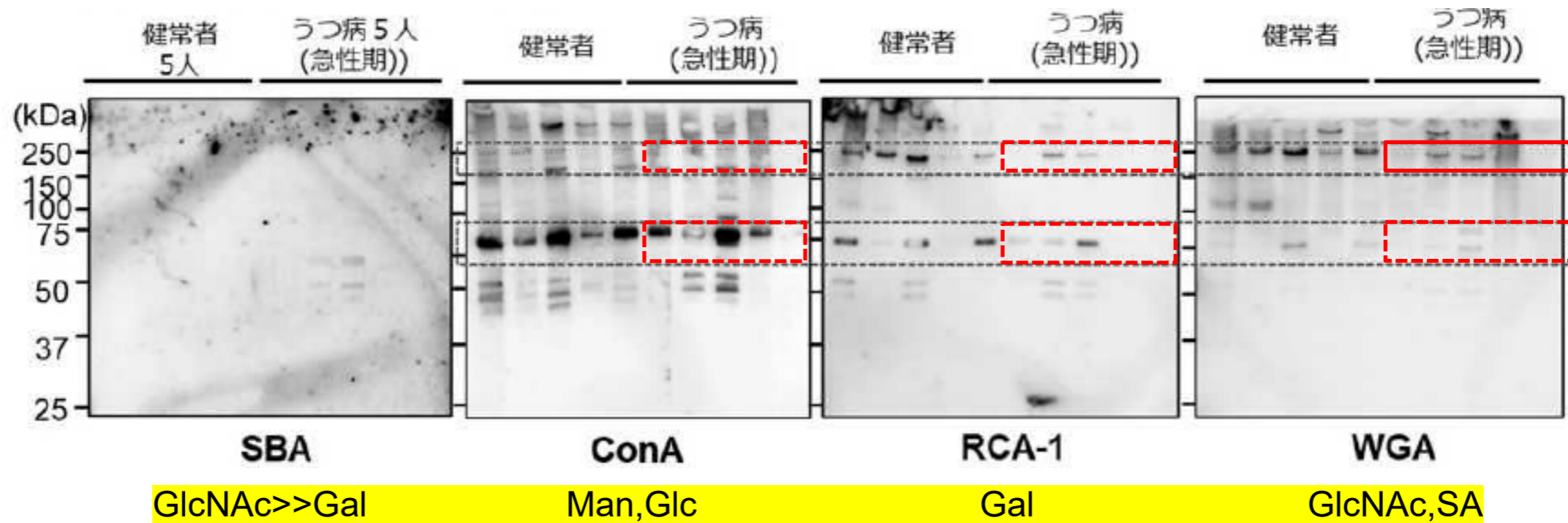


## うつ病急性期(DP) vs 寛解期(REM)



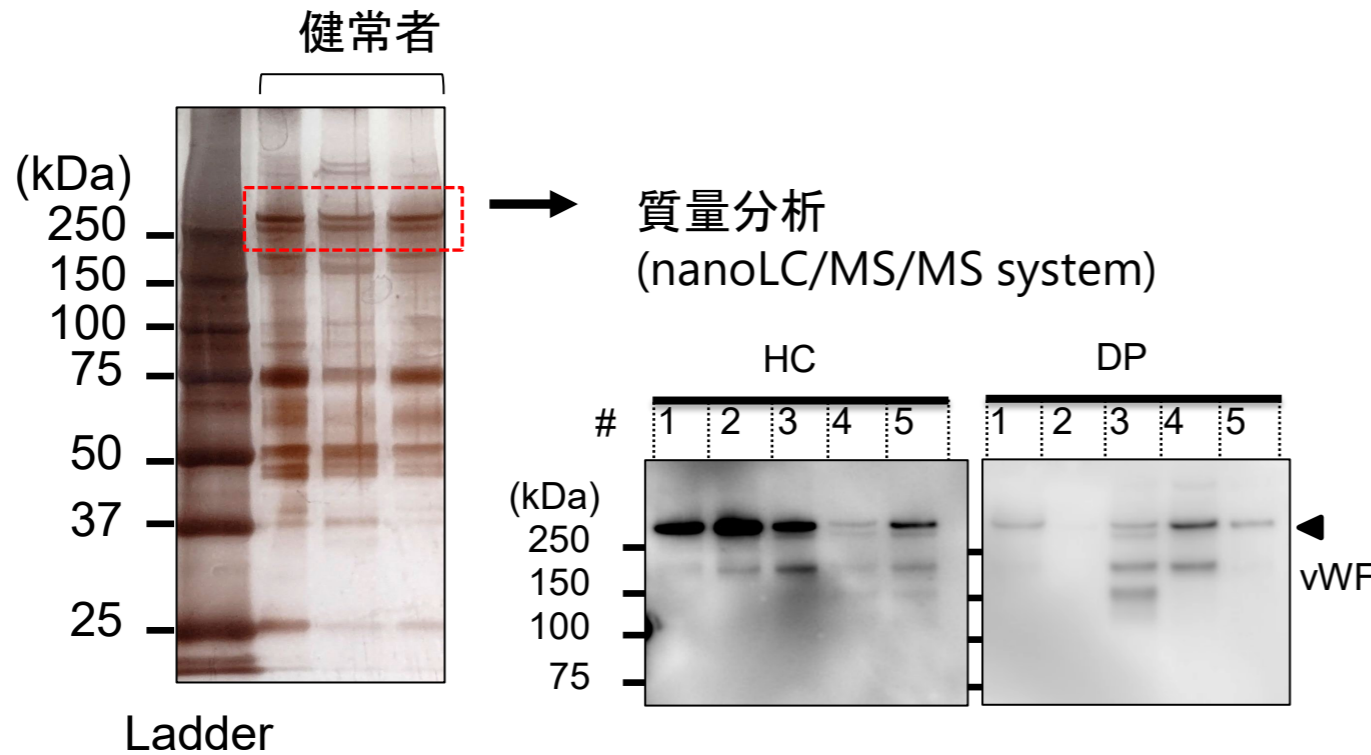
## 新技術の特徴 (5)

健常者、うつ病（急性期）患者由来の血漿エクソソームの糖鎖構造をレクチンブロットイングにより調べた結果、糖鎖の分岐鎖にあるN-アセチルグルコサミンとシアル酸を認識するレクチンである *Wheat Germ Agglutinin (WGA)* の量がうつ病患者で有意に減少していた。

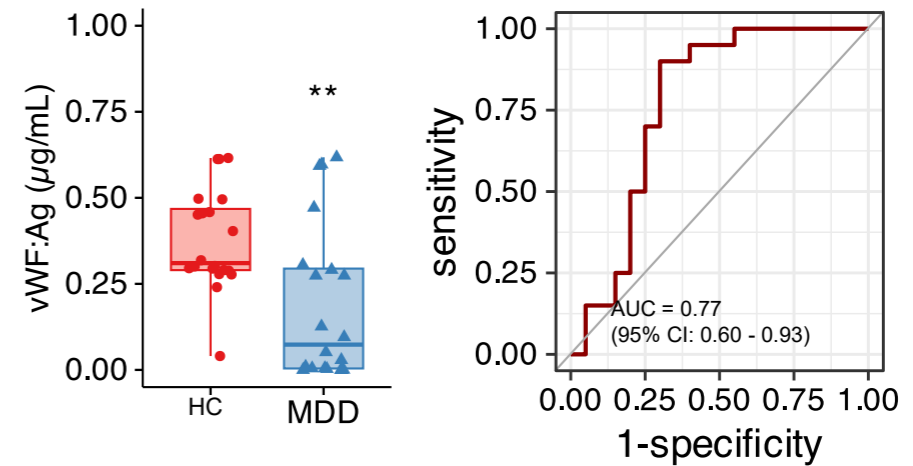


# 新技術の特徴 (6)

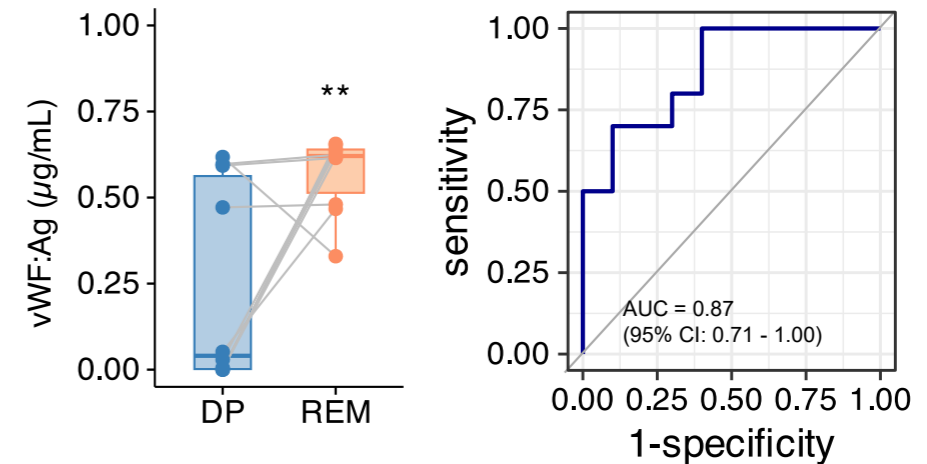
レクチンWGAが結合するエクソソーム上の糖タンパク質を同定するために健常者由来血漿エクソソームの質量分析を行ったところ、von Willebrand factor, vWF を同定した。



健常者(HS) vs うつ病患者(MDD)



うつ病急性期(DP) vs 寛解期(REM)

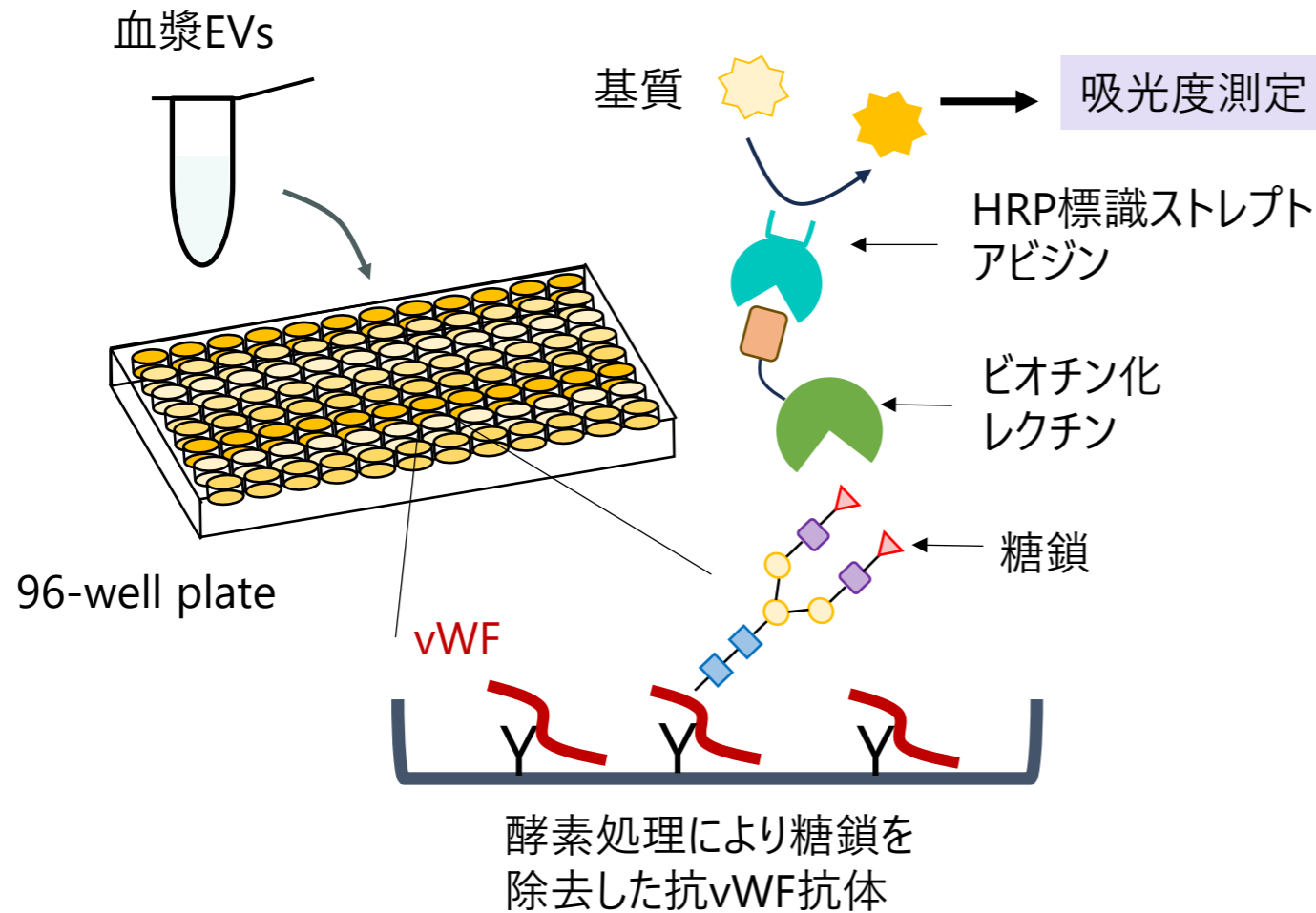


引用元:

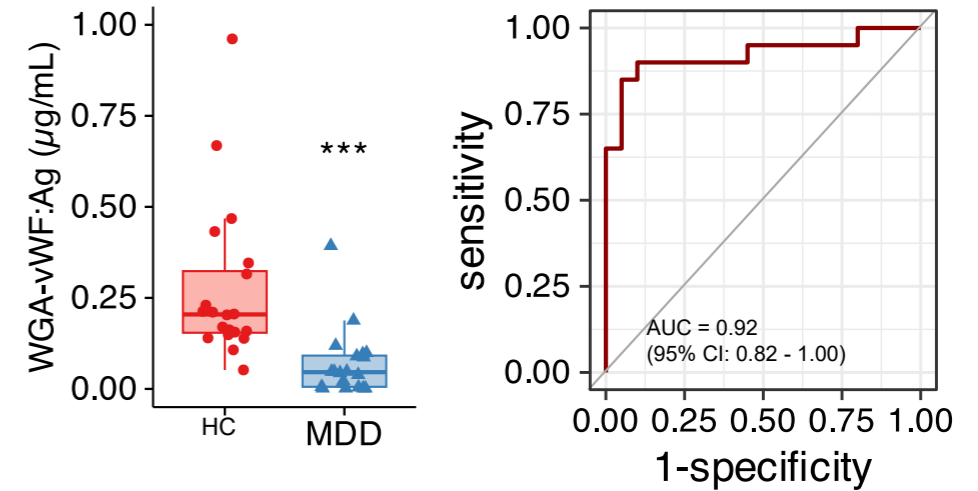
Yamada N, Tominaga K et al. Scientific report. 2024

# 新技術の特徴 (7)

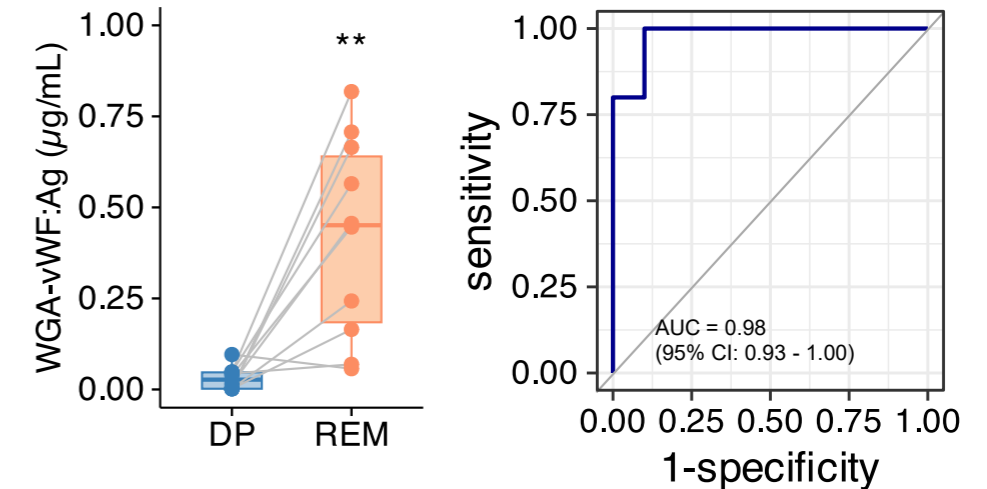
血漿EVs中のうつ病バイオマーカーを定量化する手法を開発。



健常者(HS) vs うつ病患者(MDD)

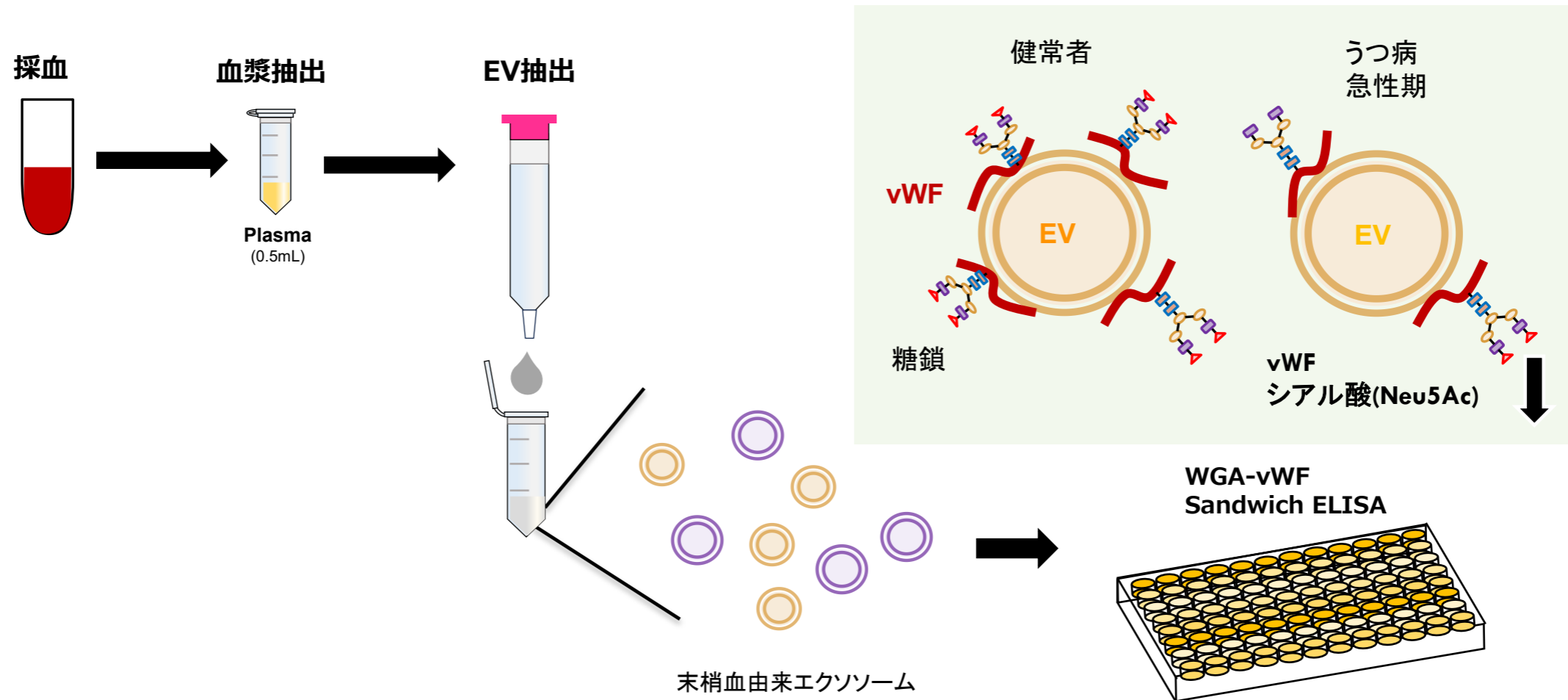


うつ病急性期(DP) vs 寛解期(REM)



## 新技術の特徴 (8)

- うつ病患者急性期の血漿エクソソームではシアル酸を含む糖タンパク質の発現量が低下していた。
- 質量分析によりうつ病患者急性期で発現量が低下するの糖タンパク質としてvWFを同定した。
- レクチンWGA-vWFの存在量がうつ病急性期の指標となる可能性がある。



# 従来技術との比較(1)

|        | 本発明   | 競合技術1   | 競合技術2                                 |
|--------|---|---|---------------------------------------|
| 構成     | うつ病の判別を補助する方法(特願2023-186486, PCT/JP2024/038754)                                     | うつ病の診断補助方法及び診断用キット(特開2021-112167)   | うつ病の検査方法(特開2008-253258)               |
| 得られる特性 | 被検体から採取した生体試料中の細胞外小胞に存在するヴォン・ヴィレブランド因子の量を測定し、所定の値と比較する工程を含むことを特徴とする、うつ病の判別を補助する方法   | 生体試料中のエクソソーム内に含まれる特定のmiRNAのレベルを測定することを含む、うつ病の診断を補助する方法  | 末梢血中の18種の特定遺伝子発現量の測定結果からうつ病罹患の有無を判定する |
| 適用分野   | 大うつ病  | 大うつ病  | 大うつ病                                  |
| その他    | 本発明との特徴<br>同一患者のうつ病患者急性期、寛解期で比較し、急性期でのみ減少していることを見出している。タンパク質のためRNAよりも安定性が高い結果が得られる。 | 本発明との相違<br>いずれの競合技術もうつ病に罹患しているか否かを調べる方法であって、同一患者のうつ病患者急性期と寛解期の比較がない。<br>特に小胞内のmiRNAは極微量であり、検体を保管する環境で存在量が変化することもあるため、多施設で再現性のある解析が困難なことがある。 |                                       |

## 従来技術との比較(2)

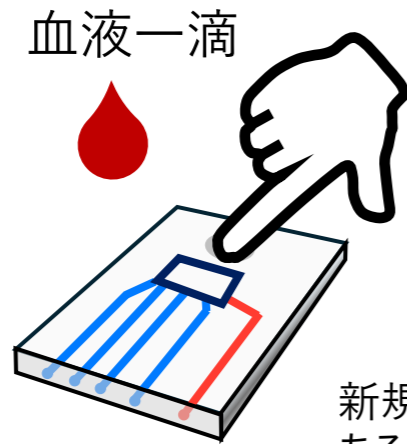
- 本発明では、末梢血から抽出された細胞外小胞（エクソソーム）の表層にある糖タンパク質を測定することにより、うつ病の罹患状態だけでなく、治療による寛解状況の判断が可能である。
- 従来は操作的診断を用いた患者の主観による診断であったが、血液検査を取り入れることにより、客観的な診断をすることが可能となった。

## 想定される用途

- 診断補助ツール：うつ病の客観的評価により診断の精度を向上。
- 治療モニタリング：寛解・再発判定に利用可能。
- 治療効率化：適正な薬剤選択・投与期間短縮に寄与。
- ストレスチェック：学校や職場の健康診断などで潜在的なうつ病患者を早期診断、治療へつなげることが期待できる。

# 実用化に向けた課題

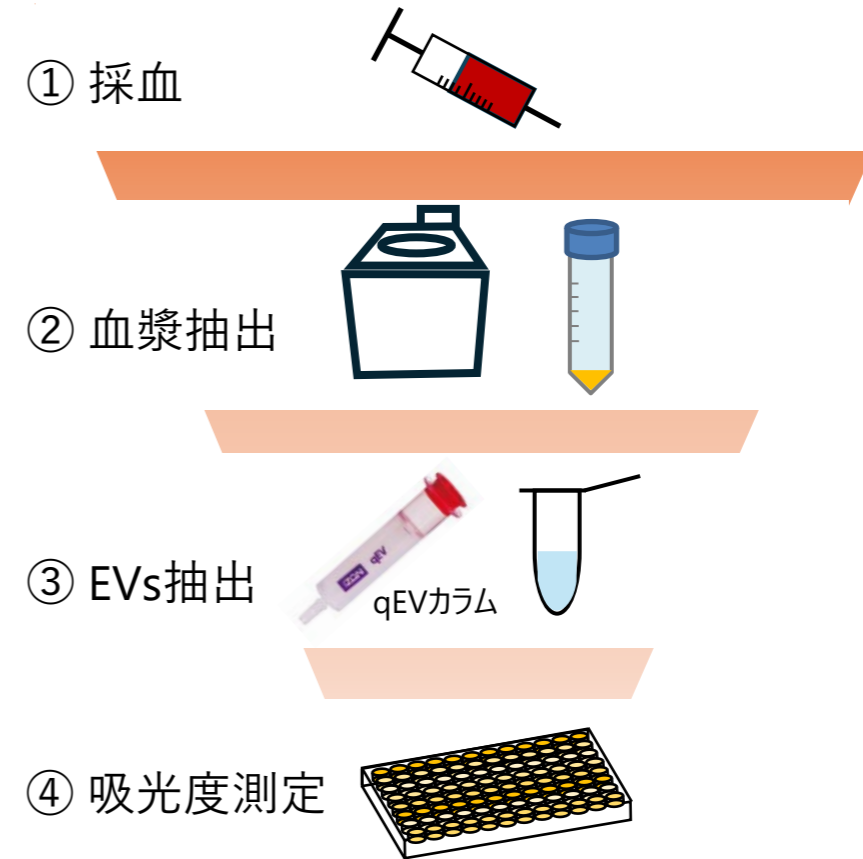
- 臨床現場での使用を想定し、より簡便化、低コスト化を目指した開発研究
- バイオマーカー検出デバイスの開発



新規キットの他、既存製品  
あるいは新規製品への追加  
機能またはオプション等とし  
てのキット化

- 健康診断におけるストレスマーカーとして活用
- 抗うつ薬等の薬効評価への活用の可能性の検討

<血漿細胞外小胞を用いたうつ病診断の流れ>



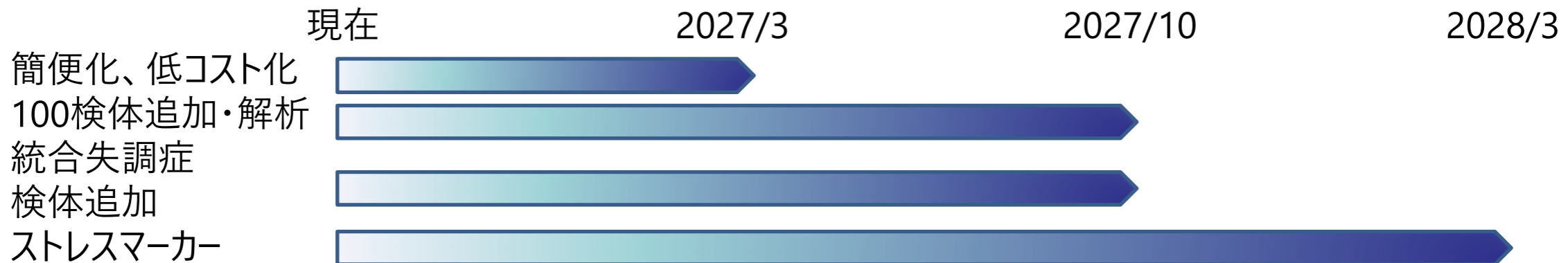
うつ病の診断

# 社会実装への道筋

## 技術課題

- 臨床で使用できるように、より簡便化、低コスト化する。< ~2027年3月まで >
- 解析する検体数を増やし、うつ症状を伴う他の精神疾患患者と比較することで検出精度を高める。  
現時点では健常者20、うつ病患者21、双極性障害8検体を解析済み。今後各被験者群で~100検体を解析予定。  
~2027年3月までに取得、2027年10月に解析終了予定。  
統合失調症患者の血漿を取得中（~30検体を予定） 2026年10月に解析終了予定
- 健康診断用ストレスマーカーとしての利用可能性を検証する。< ~2028.3まで >

## 新たな試験や試作の実施計画等

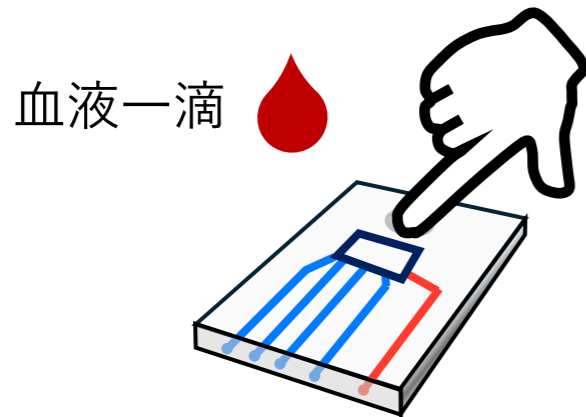


# 企業への期待

現在の工程が多い検出手法から、より低コストで簡便に測定できるような検出デバイスを開発したい！

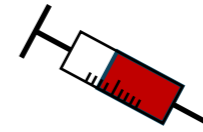
検査キット開発のために、下記の技術について共同研究を希望

- 微量エクソソームの捕獲技術
- マイクロ流体デバイス
- 新規抗糖鎖抗体作成
- AI解析と組み合わせた診断アルゴリズムの構築

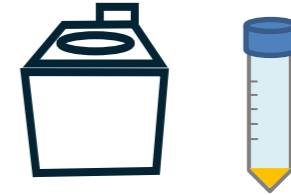


<血漿細胞外小胞を用いたうつ病診断の流れ>

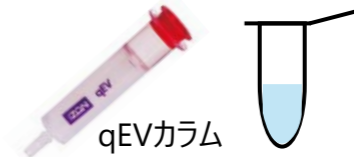
① 採血



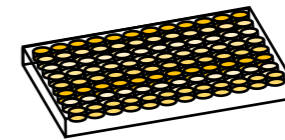
② 血漿抽出



③ EVs抽出



④ 吸光度測定



1 ~ 2 日

うつ病の診断

## 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : うつ病の判別を補助する方法
- 出願番号 : 特願2023-186486
- : PCT/JP2024/038754
- 出願人 : 国立大学法人山口大学
- 発明者 : 富永香菜, 山田典宏, 富永直臣, 中川伸

# お問い合わせ先

国立大学法人山口大学  
大学研究推進機構 産学公連携・研究推進センター

T E L 0836-85-9961

e-mail [yuic@yamaguchi-u.ac.jp](mailto:yuic@yamaguchi-u.ac.jp)