

心の疾患“うつ病”の病状を判定する 血液検査方法

群馬大学大学院・医学系研究科

遺伝発達行動学分野 助教

神経精神医学分野 協力研究員

宮田 茂雄

抑うつ状態・うつ病とは

【抑うつ状態】

ストレスや身体の状態の変化など、さまざまな原因により「憂うつである」「気分が落ち込んでいる」などと表現される症状が強く表れた状態

【うつ病】

ほぼ1日中の抑うつ状態が長い期間続いていることに加え、眠れない、食欲が無い、何をしても楽しめない、といった症状も見られ、一定の診断基準を満たした場合。

うつ病とは

うつ病の有病率は3～16%である。日本人の有病率は3～7%であるとされ、欧米に比べると低い傾向にある。

(日本：2008年に100万人を超えた)

女性、若年者に多いとされるが、日本では中高年でも頻度が高く、うつ病に対する社会経済的影響が大きい。

(日本：2005年の時点で約2兆円の損失)

職場でのメンタルヘルス不調が無視できない社会問題となり、労働安全衛生法によって平成27年12月1日より従業員50人以上の事業場において、ストレスチェックと面接指導の実施が義務付けられた。

(参考) 厚生労働省ホームページ

Sado et al., Psychiat. Clin. Neurosci, 65: 442-450 (2011)

中村、精神科治療学、31: 5-12 (2016)

従来技術とその問題点

【従来技術】

① 抑うつ状態の判断は、患者本人への問診から得られる情報に基づいて行われている。

→ 客観性に乏しい。

② 近赤外線分光法（光トポグラフィー：NIRS）や陽電子放射断層撮影（PET）といった、脳画像を用いた診断技術の開発が進められている。

→ 利用できる医療施設は限られる。

→ 多検体解析には不向き。

求められている技術

抑うつ状態を客観的かつ定量的に評価できる技術
(多検体同時解析できることが望ましい)

➡ 生化学的な手法が適している

※技術的な限界と対策

①脳組織を検体にすることは不可能

↳ 簡便に採取できる生体試料を使う必要あり

↳ 血液（白血球）を使う

②うつ病（抑うつ状態）は遺伝性に乏しい疾患

↳ DNAからは見つからない可能性が高い

↳ メッセンジャーRNA (mRNA)を使う

mRNAとは

- ① 細胞がタンパク質を合成する際に利用するリボヌクレオチド。1種類のタンパク質に対して、型の決まった1種類のmRNAが使われる。
- ② 必要に応じて細胞内のmRNA量は増減する。
- ③ mRNAは誰のどの細胞にも存在するもので、細胞内のmRNA量は遺伝しない。

【仮説】

抑うつ状態になると血液の状態（ホルモン量など）が変化するため、白血球中のmRNA量は変化する。



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

脳科学研究戦略推進プログラム

＜精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（課題F）＞
【うつ病等に関する研究】（平成27年度より文部科学省より移管）

＜課題名＞

うつ病の異種性に対応したストレス脆弱性バイオマーカー
の同定と分子病態生理の解明

研究成果に基づく提案

白血球を試料にした抑うつ状態のバイオマーカー探索

群馬大学	年齢 (歳)	症例数 (男/女)	うつ病評価尺度 (SIGH-D)
健常	62.5 ± 2.7	5/7	3.3 ± 0.6
うつ病(抑うつ状態)	69.3 ± 4.0	4/6	23.4 ± 3.3*
うつ病(寛解期)	73.6 ± 3.4	5/5	3.3 ± 0.5

(*p<0.05 vs. 健常)

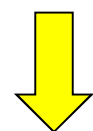
【実験手順】

採血→白血球を分取→mRNAを採取→マイクロアレイ解析

3,066種のmRNAがバイオマーカー候補

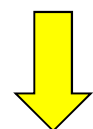
バイオマーカー候補の絞り込み

3,066種のバイオマーカー候補



うつ病モデル動物と照合して一致するもの

14種



定量的PCR法でも検出できるもの

4種

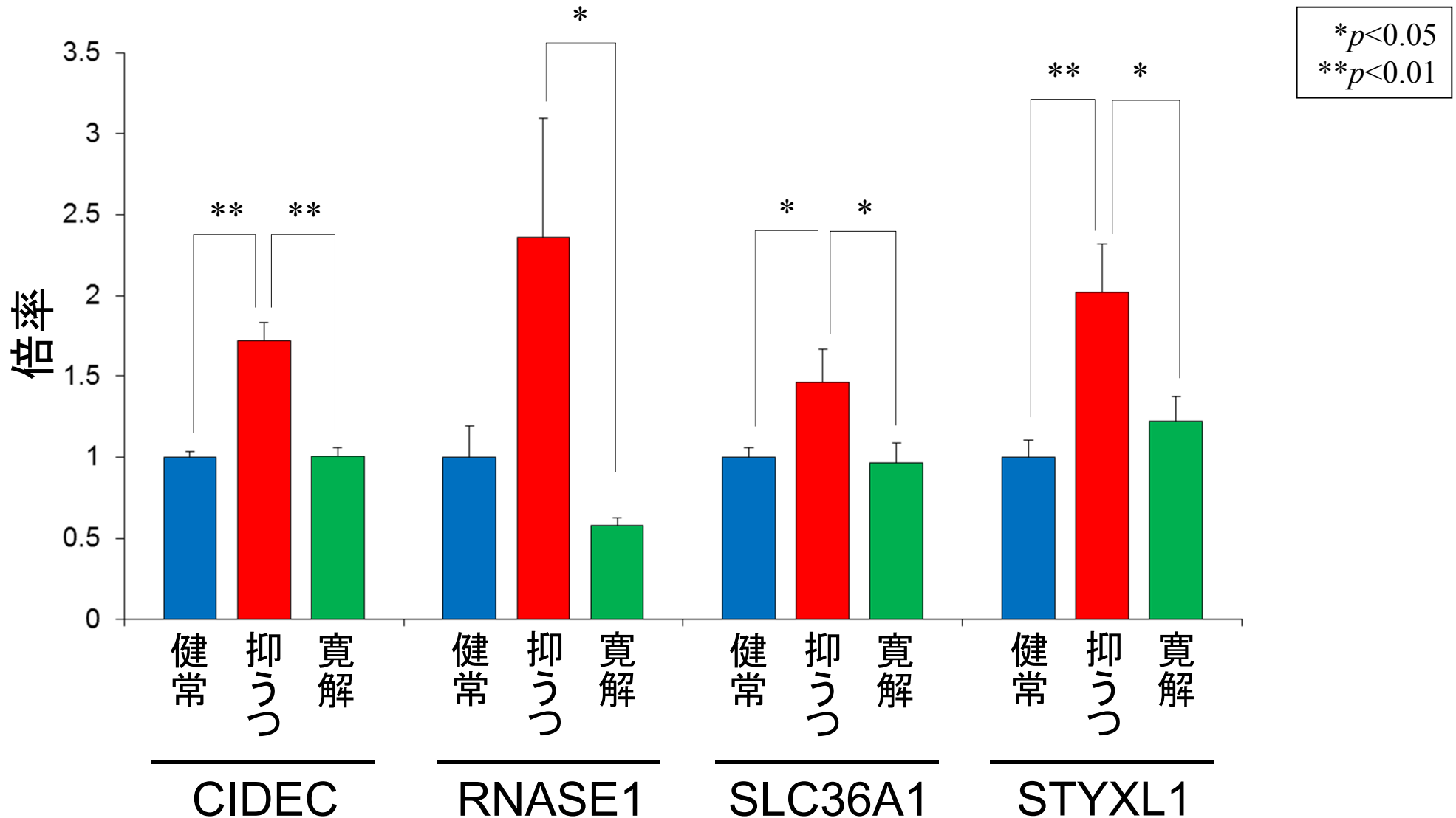
CIDEC; cell death-inducing DFFA-like effector c

RNASE1; ribonuclease 1

SLC36A1; solute carrier family 36 member-1

STYXL1; serine/threonine/tyrosine interacting-like 1

バイオマーカーによる抑うつ状態の判別力(1)



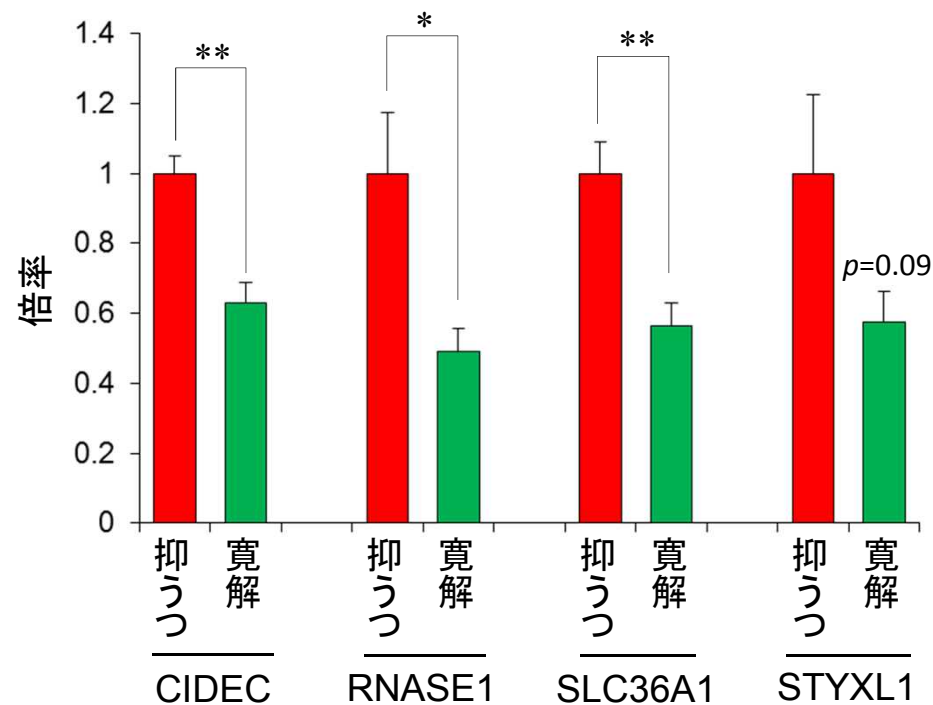
4種のmRNAの発現量は抑うつ状態において増える

バイオマーカーによる抑うつ状態の判別力(2)

山口大学	年齢 (歳)	症例数 (男/女)	うつ病評価尺度 (SIGH-D)
うつ病(病相期)	60.9 ± 1.4	9/14	24.2 ± 1.0
うつ病(寛解期)	59.6 ± 2.7	2/6	1.5 ± 0.9 [*]

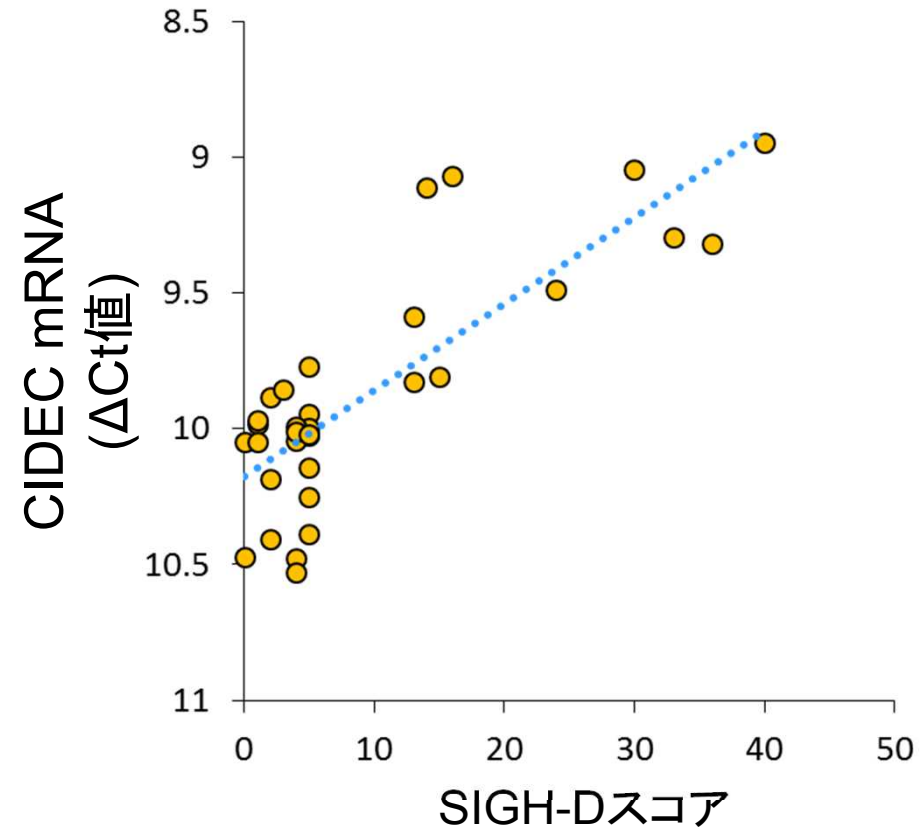
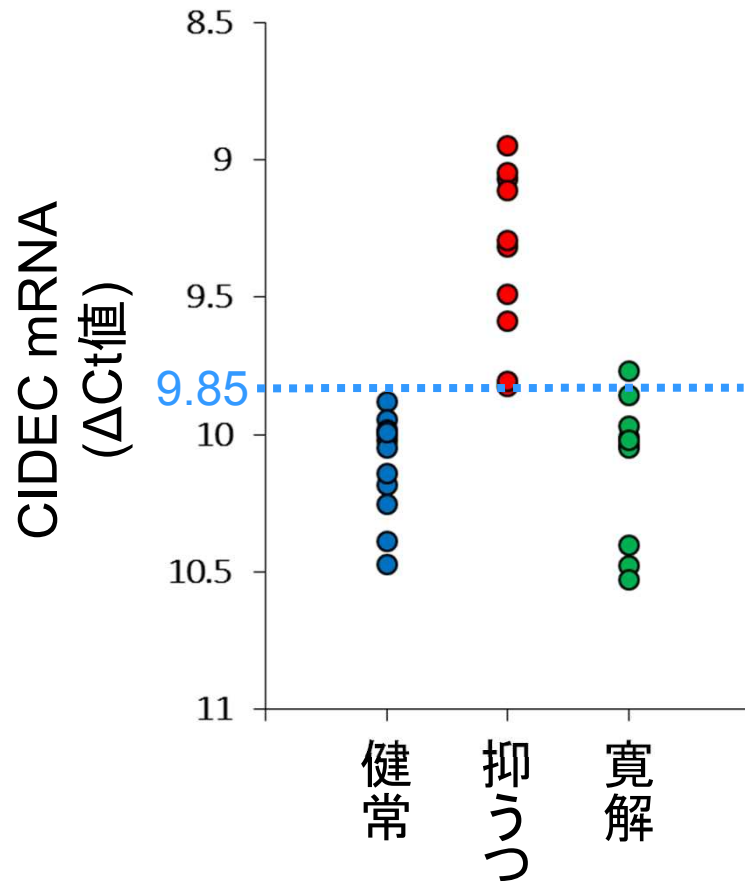
(*p<0.05)

< 発現量変化 >



他施設でも有用性を確認

CIDECによる抑うつ状態の判別力(1)

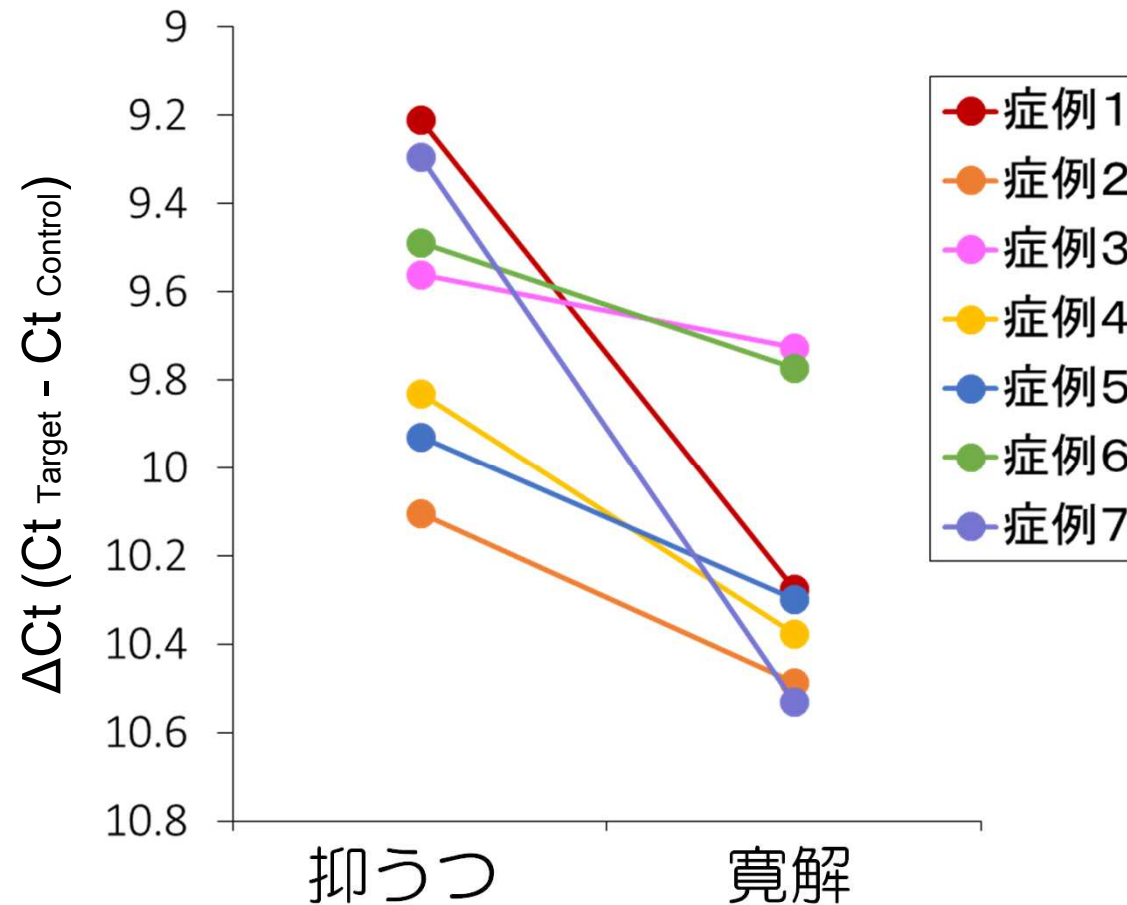


抑うつ状態を
高い精度で判別できる

精神科医による抑うつ状態の
重症度評価値と高い相関性

CIDECによる抑うつ状態の判別力(2)

～ 同一患者の治療前後におけるCIDEC mRNA量の変化 ～



白血球中のCIDEC mRNA量は、治療前よりも治療後のほうが低いことを全症例で確認した。

新技術の特徴・従来技術との比較

- ① 抑うつ状態の重症度と並行して増減する物質
(mRNA：メッセンジャーRNA) を白血球中に
発見した。 Miyata et al., *PLoS ONE*, 11(2):e0150262 (2016).

➡ 血液検査によってうつ病の病状を高い精度で
判定する技術は画期的。

- ② 採血ができる施設であれば検査は可能であり、
大型機器を必要としない。

➡ 小規模の医療施設でも検査が可能。

➡ 多検体同時解析が可能。

想定される用途

- うつ病診断における補助的検査

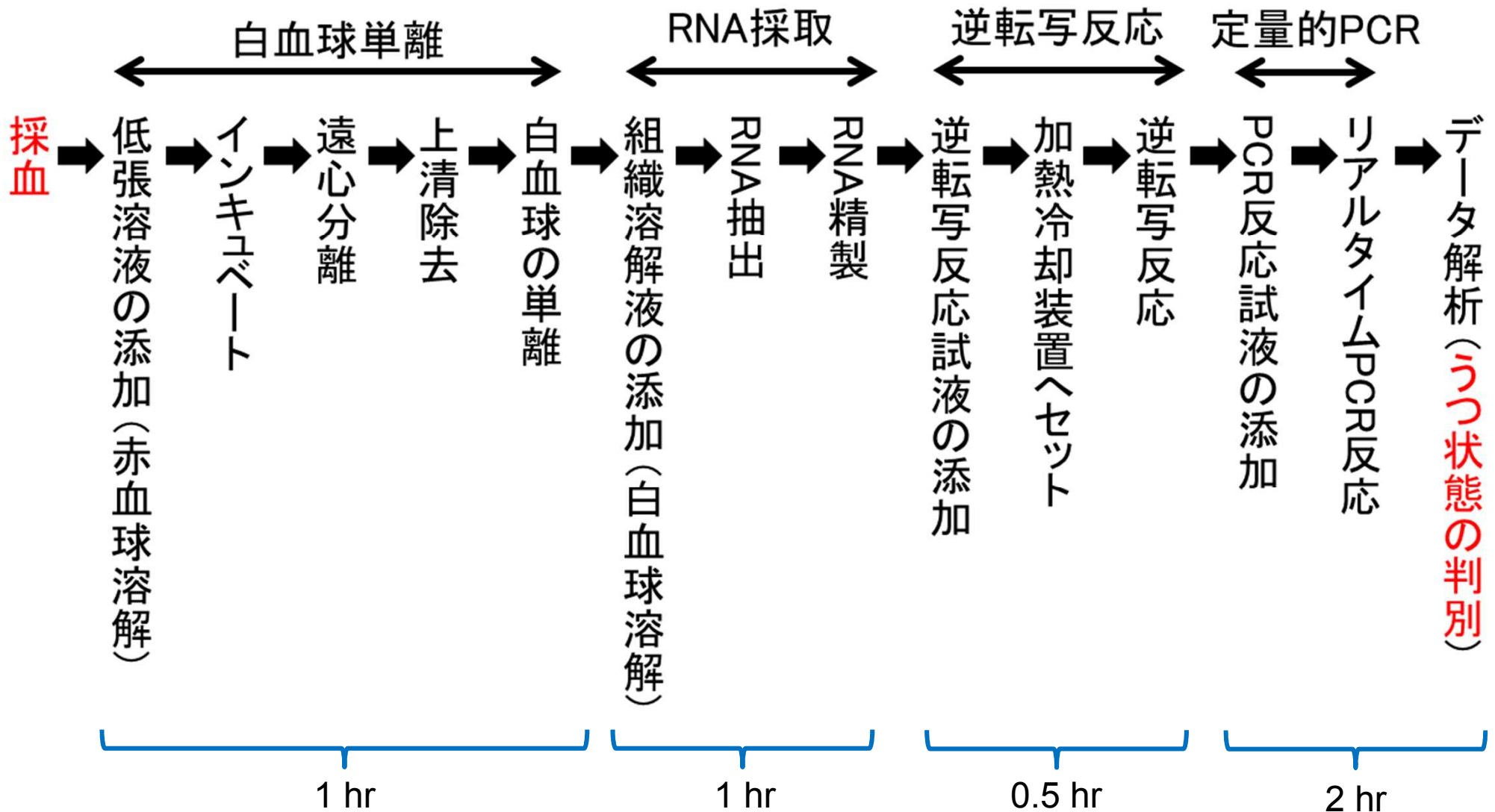
〔客観的かつ定量的指標による抑うつ状態の把握〕
〔治療エンドポイント（数値目標）の設定〕

- 受託解析業務

ストレス環境チェック

実用化に向けた課題

【バイオマーカー測定に要する作業工程】



実用化に向けた課題

- 現在の手法で検査を行うには、ピペット等を扱える専任技術者の協力が必要。
 - ➡ 技術者の代わりに作業を行う機器を開発し、一連の工程を自動化したい。
- 本発明に至った研究では、中高年（50歳以上）のうつ病患者を対象にした。
 - ➡ 今後の研究で対象年齢の範囲を明確にする必要がある。

企業への期待

- ① バイオマーカーの全自動解析装置を開発できる企業
- ② バイオマーカーの簡易測定キットを開発できる企業

本技術に関する知的財産権

発明の名称 : CIDEDECによるうつ病の検査方法
出願日 : 2014年2月13日
出願番号 : PCT/JP2015/054007
出願人 : 国立大学法人群馬大学
発明者 : 三國雅彦、宮田茂雄

発明の名称 : バイオマーカーによるうつ病の検査方法
及び検査キット
出願日 : 2015年6月9日
出願番号 : 特願2015-116815
出願人 : 国立大学法人群馬大学
発明者 : 福田正人、三國雅彦、宮田茂雄

お問い合わせ先

群馬大学 産学連携・知的財産活用センター

〒376-8515 群馬県桐生市天神町1-5-1

Tel: 0277-30-1171～1175 Fax: 0277-30-1178

e-mail: tlo@ml.gunma-u.ac.jp