

## うつ病患者の血漿におけるキヌレニン/トリプトファン比、グルタミン/グルタミン酸比、メチオニン/メチオニンスルホキシド比

Altered KYN/TRP, Gln/Glu, and Met/methionine sulfoxide ratios in the blood plasma of medication-free patients with major depressive disorder

梅原 英裕<sup>1</sup>、渡部 真也<sup>1</sup>、木下 誠<sup>1</sup>、富岡有紀子<sup>1</sup>、中瀧 理仁<sup>1</sup>、畠山 豊<sup>2</sup>、中原 潔<sup>3</sup>、二川 健<sup>4</sup>、沼田 周助<sup>1</sup>、大森 哲郎<sup>1</sup>

1 徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野

2 高知大学医学部附属医学情報センター

3 高知工科大学情報学群／脳コミュニケーション研究センター

4 徳島大学大学院医歯薬学研究部生体栄養学分野

[SCIENTIFIC REPORTS 7 July 2017; 7: 4855]

【目的】うつ病患者および健常者の血漿サンプルを用いてメタボローム解析を行い、うつ病に関連する代謝物ならびに抗うつ薬治療による代謝物の変化を調べた。【方法】徳島大学病院を受診したDSM-IVの基準に合致する未治療の大うつ病性障害患者 33 名(内 10 名は薬物治療開始 8 週後に 2 度目の採血)と性別年齢の一致した健常対照者 33 名を対象とし、静脈血採血を行い、血漿を分離した。全ての対象者は徳島大学病院臨床研究倫理委員会です承されたプロトコールに基づき、文書によるインフォームドコンセントを得た。血漿中の代謝物の測定は、Capillary electrophoresis-time-of-flight mass spectrometry で行った。統計解析には、welch's t test を用いて患者群と健常者群の 2 群間の代謝物の比較を行い、paired t-test を用いて薬物治療前後の代謝物の変化を検討した。スピアマンの相関係数を用いて、Hamilton Depression Rating Scale で評価した臨床症状との関連を調べた。多重比較には false discovery rate を用いた。【結果】263 の代謝物質(陽イオン性代謝物質 148 と陰イオン性物質 115)を同定し、欠損値が 20%以上の代謝物を除外した結果、106 代謝物を解析対象とした。そのうち、11 の代謝物が健常群に比べ未治療のうつ病群で有意に上昇し、22 の代謝物が健常群に比べ未治療のうつ病群で有意に低下し、1 つの代謝物が臨床症状と有意な相関を認めた( $q < 0.05$ )。診断間で差異を認めた代謝物の中には、酸化還元関係にある代謝物や抗酸化物質、グルタミンやセロトニン関連の代謝経路の代謝物などが含まれていた。未治療のうつ病で同定された 33 の代謝物の内、キヌレニン、グルタミン濃度およびグルタミン/グルタミン酸比は未治療のうつ病群で低下していたが、薬物治療前後(治療開始前と治療開始 8 週間後)において有意に上昇し( $p < 0.05$ )、健常群の値に近づいた。【考察】縦断研究で収集された治療前後のうつ病と健常者の血漿中の代謝物を網羅的に測定した結果、これまでにうつ病との関連があると示唆されてきたグルタミンやセロトニン関連の代謝物をはじめとする複数の代謝物の変化が同定された。本研究で同定された特定の代謝物はうつ病の病態や抗うつ薬の作用機序に関わる可能性が示唆された。