

## 特集 1 精神疾患とオミックス研究最前線

2. 精神疾患の血液メタボローム解析研究：  
うつ病から社会的ひきこもりまで加藤 隆弘<sup>1, 2)</sup>, 松島 敏夫<sup>1, 2)</sup>, 瀬戸山大樹<sup>3)</sup>

抄録：うつ病など精神疾患をもつ患者が発症初期から精神医療機関を受診することはまれであり、適切な精神医療の導入は遅れがちである。他方、こうした患者は身体症状のために身体科を受診していることがまれではない。しかるに、筆者らは精神科以外でも実施可能な採血による血液バイオマーカーの開発が、精神疾患の早期発見・早期介入につながることを期待して、血液を用いた精神疾患の客観的バイオマーカー開発を進めている。本稿では、血液メタボローム解析について概説し、うつ病やひきこりに関連した研究の成果を紹介する。筆者らはこれまで抑うつ重症度と3ヒドロキシ酪酸、自殺とキヌレニン経路代謝物、ひきこもりとアシルカルニチン/アルギニンとの関連を萌芽的に見いだしてきた。こうした研究の発展により精神疾患を採血で客観的に生物学的に評価できるシステムが構築されることで、精神疾患の早期発見・早期介入の実現に加えて精神疾患への偏見解消が期待される。

日本生物学的精神医学会誌 34 (1) : 7-12, 2023

**Key words** : metabolome analysis, blood biomarker, depression, suicide prevention, hikikomori, stigma

## はじめに

うつ病をはじめとする精神疾患をもつ患者では、偏見（特にセルフスティグマ）に基づく恥意識などから、抑うつ気分や自殺念慮といった自らの症状を隠しがちであり、発症初期から精神医療機関を受診することはまれである。したがって、適切な精神医療の導入は概して遅れがちである。他方、こうした患者は精神疾患に伴いやすい身体症状や体の痛みのために内科やペインクリニックなど身体科を受診していることがまれではない。しかるに、筆者らは精神科以外でも実施可能な採血による血液バイオマーカーの開発が、精神疾患の早期発見・早期介入につながることを期待している。

血液（末梢血）を用いた客観的バイオマーカーは、がんや糖尿病をはじめとする多くの身体疾患における重要な指標としてすでに用いられている。血液バ

イオマーカーは、簡便、低侵襲、既存の多くの医療機関そして健診などでも行えるといったさまざまな利点がある。

筆者らは、2013年に九州大学病院内に「気分障害外来」（2014年より「気分障害ひきこもり外来」に名称変更）を立ち上げ、臨床研究を兼ねた気分障害やひきこもりの専門外来を運用してきた。本専門外来では、九州大学病院検査部と連携し、血液メタボローム解析によるバイオマーカー開発研究を進めている。本稿では、血液メタボローム解析について概説し、筆者らが実施してきた血液メタボローム解析研究の成果の一部を紹介する。

## 1. メタボローム解析とは

オミクス (omics) 解析は、生物中の分子全体の変動を探索し生命現象を包括的に調べる手法であ

Blood metabolome analysis focusing on mental disorders from depression to hikikomori

1) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学 (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1) Takahiro A Kato, Toshio Matsushima : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

2) 九州大学病院精神科神経科・気分障害ひきこもり外来 (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1) Takahiro A Kato, Toshio Matsushima : Mood Disorder/Hikikomori Clinic, Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Hospital. 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

3) 九州大学病院検査部 (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1) Daiki Setoyama : Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital. 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

り、現在のバイオマーカー探索手法として主流となりつつある。オミクス解析は、遺伝子を解析するゲノム解析、タンパク質を解析するプロテオーム解析、脂質を解析するリポーム解析、そして代謝物を解析するメタボローム解析が代表的な手法である。オミクス解析の一種であるメタボローム解析は質量分析装置 (Mass spectrometry) を用いて血液や髄液中の分子量2,000以下の代謝物を網羅的に測定する。血液中にはアミノ酸、ヌクレオチド、脂質など数千種に及ぶ代謝物が存在しており、それらはゲノム情報に支配された遺伝子・タンパク質発現による細胞環境の相互作用によって生み出される最終表現型として、さまざまな生理機能を反映している重要な情報源である。

## 2. 抑うつ症状に注目した血液メタボローム解析

筆者らは、いわゆる診断としての「うつ病 (major depressive disorder : MDD)」の枠に拘りすぎずに、生物学的データと相性がよいと思われる「抑うつ重症度」に着目したメタボローム解析研究を初期から進めてきた。最初に行ったのは、九州大学病院専門外来 (抑うつ症状を呈する未服薬の大うつ病および大うつ病診断閾値未満の患者 26 名)、大阪大学医学部附属病院 (服薬中の大うつ病患者 23 名)、国立精神・神経医療センター (未服薬・服薬を混合した双極性障害の患者 41 名) といった 3 施設の協力を得て実施した血液解析である。それぞれ独立に収集したサンプルセットを九州大学病院検査部に集めてメタボローム解析を実施した。3 施設のサンプルでそれぞれ独立して血中代謝物プロファイリングの多変量解析を行い、抑うつ重症度 (自記式の抑うつ重症度尺度 [Patient Health Questionnaire-9 : PHQ-9], 半構造化面接によるハミルトンうつ病評価尺度 [Hamilton Depression Rating Scale : HDRS]) に相関する血中代謝物を予備的に同定した<sup>21)</sup>。3-ヒドロキシ酪酸 (3-hydroxybutyric acid : 3HB), ベタイン, クエン酸, クレアチニン,  $\gamma$ -アミノ酪酸 (gamma amino butyric acid : GABA) は、施設によらず共通して抑うつ重症度に関連していた<sup>22)</sup>。この 5 つの代謝物は診断や服薬の有無にかかわらず、抑うつ重症度に特に重要な役割を担っている可能性が示唆された。また、3 施設すべての血液メタボローム解析において、3HB の増加が抑うつ重症度ともっとも強く関連していた<sup>22)</sup>。他施設での報告でも、血中の 3HB の増加が自殺念慮や治療反応と関連していた<sup>21)</sup>。

3HB はケトン体の一種であり、ヒトでは絶食・飢餓時にエネルギー源が枯渇すると肝臓でアセチルコエンザイム A (coenzyme A : CoA) から作られ、脳のエネルギー源として使われる。3HB はてんかん患者の脳内炎症を介した病態へのかかわりが知られている<sup>20, 30)</sup>。うつ病の病態には NLR-family pyrin domain containing 3 (NLRP3) インフラマソーム活性化の関与が示唆されており<sup>8)</sup>、単球などを用いた基礎研究では 3HB がこの活性化を抑制することで炎症性サイトカイン産生を抑制することが報告されている<sup>30)</sup>。さらに 3HB の受容体の 1 つである 2 型ヒドロキシカルボン酸受容体 (hydroxycarboxylic acid receptor 2 : HCA2) は、抹消ではマクロファージに、脳内ではミクログリアに多く存在し<sup>7)</sup>、3HB はこの受容体を介して脳内炎症抑制・脳保護に貢献していることが示唆されている<sup>6, 19)</sup>。他方、鳥取大学では、社会的敗北モデルラットにおいて、うつ病関連行動が 3HB 投与により軽減されることを報告している<sup>29)</sup>。3HB は脳保護的な作用を持つことが示唆されており、ヒトへの臨床試験も始まっている。筆者らの血液メタボローム解析結果の 3HB が高いほど抑うつ重症度が高いという結果とは相反するように思われるが、3HB 高値は抑うつに対する生体防御機構としてのフィードバック現象を反映している可能性を筆者らは考えている。

PHQ-9 や HDRS は、抑うつ気分、意欲低下、罪責感、自殺念慮などの抑うつ症状のスコアの総和であり、それぞれの症状ごとの生物学的意義を理解するには、それぞれの症状ごとに解析する必要があると筆者らは考えている。前述の九州大学病院での未服薬抑うつ患者の血液メタボローム解析において PHQ-9 および HDRS の症状スコアを用いた血中代謝物との相関ネットワーク分析を行ったところ、アンヘドニア (喜びの喪失)、抑うつ気分、罪業感、自殺念慮などのそれぞれの症状ごとに関連する代謝物が異なることを見いだした (図 1)<sup>22)</sup>。キヌレニン経路代謝物のキヌレニン酸、キヌレニン、3 ヒドロキシキヌレニンの血漿中の低値が自殺念慮と関連していた<sup>22)</sup>。トリプトファン代謝経路は、セロトニン経路とキヌレニン経路に分岐している。従来うつ病セロトニン仮説を再構築するうえで、キヌレニン経路が注目されている<sup>5, 18)</sup>。キヌレニン経路は脳内ではミクログリアやアストロサイトの活性化調整に重要な役割を担っており、グリアを介した自殺の病態仮説も提唱されている<sup>24, 25)</sup>。自殺とキヌレニン経路との関連を示唆する臨床研究はすでいくつか報告されており、こうした代謝物の血中濃度が高いこと

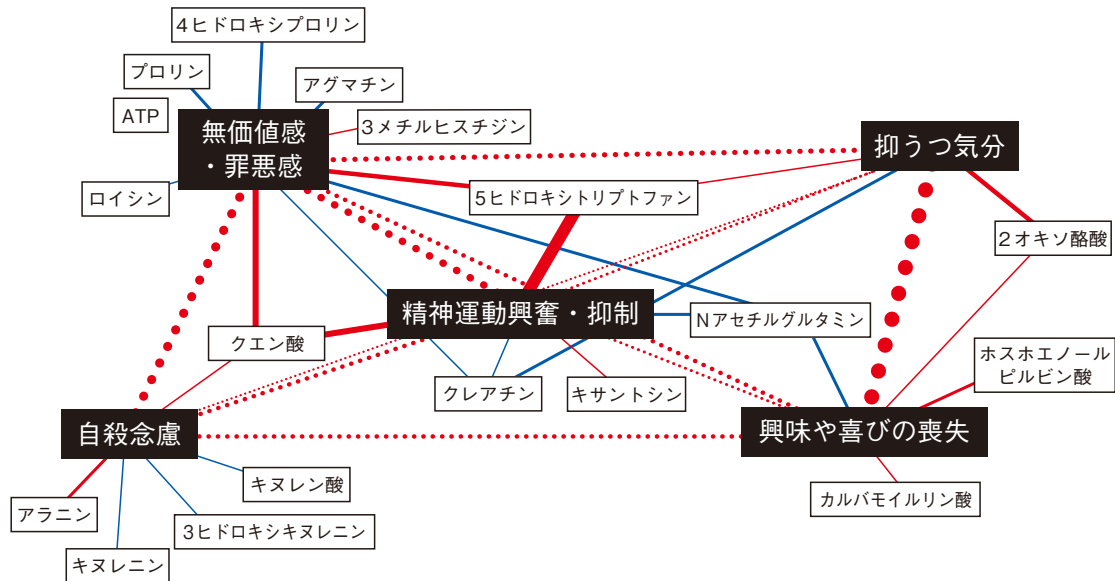


図1 うつ病関連症状と血液代謝物との相関ネットワーク図  
太い線ほど相関が高い：赤字は正相関，青字は負相関（文献22を改変）

が自殺に関連するという報告もなされている<sup>2~4)</sup>。

次に筆者らが行ったのは、キヌレニン経路を中心とした血液メタボローム解析と血液リポドーム解析を組み合わせた血中バイオマーカー探索研究である<sup>17)</sup>。九州大学病院専門外来を受診した初発未治療のMDD患者15名とその対照健常者19名を対象としてリクルートした。健常者群に対し、MDD群では血漿トリプトファンとキヌレニン値が低下しており、血漿トリプトファン値がMDD群を同定するもっとも有意なバイオマーカーであった (area under the curve [AUC] = 0.740)<sup>17)</sup>。また、同じサンプルセットで、善玉 (high density lipoprotein : HDL) コレステロール値がより低いことが、抑うつ重症度の有意な予測バイオマーカーであった (決定係数 [confidence of determination : R2] = 0.444)<sup>17)</sup>。うつ病関連症状 (うつ病自記式評価尺度 [Beck Depression Inventory Second Edition : BDI-II] の下位項目をカテゴリー化) はトリプトファン・キヌレニンおよび脂質関連代謝物とさまざまに相関した。特に、その中でトリプトファン、キヌレニン/トリプトファン比、コレステリルエステルと、自殺念慮を含むうつ病関連症状が有意に相関していた<sup>17)</sup>。

実臨床場面では、うつ病患者の中には抑うつ気分や自殺念慮を一切訴えることなく自殺企図に至る患者もいれば、大げさと思えるほどに抑うつ気分や自殺念慮を訴える患者も存在しており、本人の主観を超えた客観的評価法の確立が急務である<sup>9, 14)</sup>。筆者らは、前述3施設での血液メタボローム解析のク

エン酸とキヌレニンの2つの血中代謝物情報を用いて、多重線形回帰モデルにより自殺念慮の強さを予測するパイロットアルゴリズムを予備的に開発した ( $R = 0.26$ ;  $P = 0.0075$ )<sup>22)</sup>。加えて、抑うつを呈する患者の中で自殺念慮を有する患者と有さない患者を比較的高い精度で予測判別することができる機械学習モデルも予備的に作成したところ、ロジスティック回帰分析による2つのモデルとサポートベクターマシンによる1つのモデルにおいて  $AUC > 0.74$ ,  $true\ rate > 70\%$  を満たした<sup>22)</sup>。サンプル数を増やしての精度向上が今後の課題である。

### 3. ひきこもりにおけるメタボローム解析

「社会的ひきこもり (以下ひきこもり)」は、6カ月以上にわたり、就労・学業など社会参加をせずに家庭内にとどまっている現象で、ひきこもり状況にある者 (以下ひきこもり者) は国内で110万を越えることが推定され、コロナ禍の影響でさらなる増加が懸念されている<sup>11, 13)</sup>。近年では日本ばかりでなく海外でもひきこもり現象が報告され、国際的にも注目されている<sup>10, 11, 14, 15)</sup>。こうした背景を踏まえ、2022年に発行された米国精神医学会の診断基準であるDSM-5-TRでは、新たに「Hikikomori」が記載された<sup>1)</sup>。

筆者らは九州大学病院内に「気分障害ひきこもり外来」という形で世界初のひきこもりに特化した専門外来を立ち上げており、ひきこもり者の診療を積極的に行っている。従来、ひきこもりは6カ月以

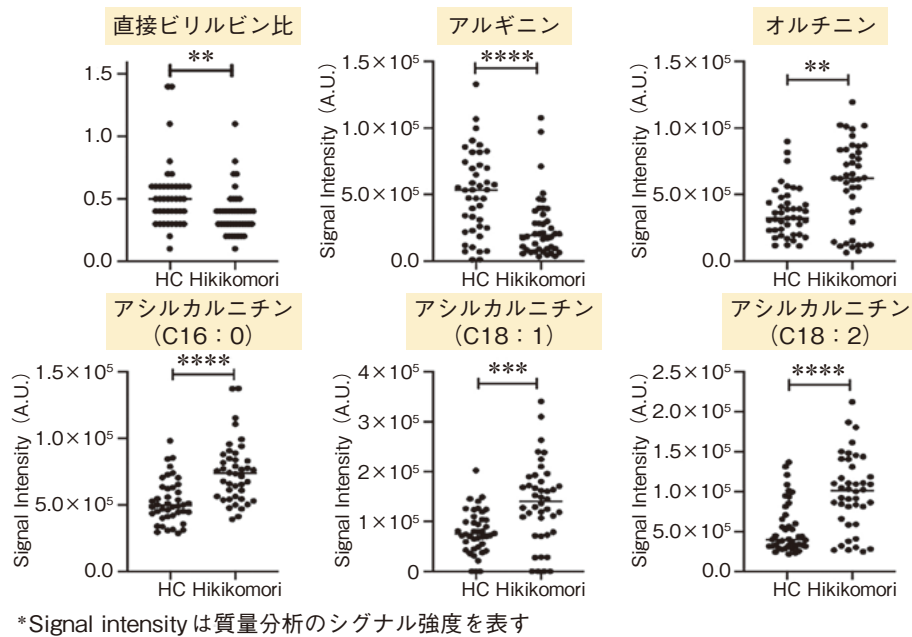


図2 ひきこもり者を特徴づける代表的バイオマーカー  
(文献23を改変)

上自宅にひきこもるといった特徴に基づいて評価されてきたが、厳密な診断評価法はなく、ましてや、客観的指標で評価するという試みは皆無であった。筆者らの専門外来では、臨床研究としてひきこもりの多面的な理解に基づく支援法開発を進めており、その一環として、病的ひきこもりの診断評価法を開発し<sup>11, 12)</sup>、うつ病や発達障害などさまざまな精神疾患がひきこもりに並存することを見いだしてきた<sup>16, 27, 28)</sup>。

筆者らは、メタボローム解析によるひきこもりの血液バイオマーカー開発を進めており、その萌芽的な結果を報告したので紹介する<sup>23)</sup>。本専門外来でリクルートした未服薬のひきこもり者41名と年齢・性別を合致させた健常者42名において血液メタボローム解析を行い、ひきこもり者と健常者の識別、ひきこもり病態の重症度予測、およびひきこもり者の層別化に関連する血液バイオマーカーを探索した。その結果、血中のビリルビン、アルギニン、オルニチン、アシルカルニチンがひきこもり者と健常者との間で有意に違いを認めており(図2)、男性ひきこもり者では血清アルギナーゼが高値であった。また、血液成分と一般臨床検査値を加えた情報に基づいた機械学習判別モデル(ランダムフォレストモデル)により、ひきこもり者と健常者を高い精度で識別することができた。さらに、部分最小二乗法(partial least squares regression: PLS)-回帰モデルによって、ひきこもり重症度(25項目の自記

式質問票[25-item Hikikomori questionnaire: HQ-25]の合計点<sup>26)</sup>を高い精度で予測することができ、これらにはアシルカルニチンやアルギニンなどのアミノ酸が関連することを見いだした。さらに、ひきこもり者の臨床像に基づく層別化(クラスター分類)には尿酸やコレステロールエステルが関連していた。これらひきこもりを特徴づけるいくつかのバイオマーカーに関しては、今後、栄養療法などの予防法・支援法としての活用が期待される。

## おわりに

本稿では、筆者らが進めてきた血液メタボローム解析を用いたバイオマーカー開発研究の一端を紹介した。以前筆者らがこうした研究成果をプレスリリースした際、遠方の患者さんからお手紙を頂いたことがある。「・・・心の病気と言われても、それって自分のせいだと言われているみたいで・・・でも血液で病気がわかるようになると体の病気と一緒にすね。そうすると精神疾患に対する偏見がなくなると思います。先生、研究頑張ってください(守秘性および個人情報を保護の観点から実際のお手紙を加工しています)」といった内容が記されていた。これこそが、多くの精神疾患をもつ患者さんのこころの聲なのである。血液バイオマーカーの開発は、最終的には精神疾患への偏見・スティグマの軽減にもつながるのである。こうした研究の発展により精神

疾患を採血で客観的に生物学的に評価できるシステムが構築されることで、精神疾患の早期発見・早期介入の実現に加えて精神疾患への偏見解消を期待したい。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

謝辞：

本稿で紹介した研究の一部は、AMED (JP18dk0307073, JP21wm0425010) および JSPS 科研費 (JP16H06403, 19K21591, JP21K07369, JP22H00494) の助成を元に実施した。

### 文 献

- 1) American Psychiatric Association (2022) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision (DSM-5-TR). American Psychiatric Press, Washington DC.
- 2) Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al (2015) A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-d-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun*, 43 : 110-117.
- 3) Bryleva EY and Brundin L (2017) Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*, 112 : 324-330.
- 4) Busse M, Busse S, Myint AM, et al (2015) Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients : evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 265 : 321-329.
- 5) Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al (2008) From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9 : 46-56.
- 6) Graff EC, Fang H, Wanders D, et al (2016) Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. *Metabolism*, 65 : 102-113.
- 7) Hamann J, Aust G, Araç D, et al (2015) International union of basic and clinical pharmacology. XCIV. adhesion G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev*, 67 : 338-367.
- 8) Iwata M, Ota KT, Li XY, et al (2016) Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry*, 80 : 12-22.
- 9) Kato TA, Hashimoto R, Hayakawa K, et al (2016) Multidimensional anatomy of 'modern type depression' in Japan : A proposal for a different diagnostic approach to depression beyond the DSM-5. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70 : 7-23.
- 10) Kato TA, Kanba S and Teo AR (2018) Hikikomori : experience in Japan and international relevance. *World Psychiatry*, 17 : 105-106.
- 11) Kato TA, Kanba S and Teo AR (2019) Hikikomori : Multidimensional understanding, assessment, and future international perspectives. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 : 427-440.
- 12) Kato TA, Kanba S and Teo AR (2020) Defining pathological social withdrawal : proposed diagnostic criteria for hikikomori. *World Psychiatry*, 19 : 116-117.
- 13) Kato TA, Sartorius N and Shinfuku N (2020) Forced social isolation due to COVID-19 and consequent mental health problems : Lessons from hikikomori. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 : 506-507.
- 14) Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, et al (2011) Are Japan's hikikomori and depression in young people spreading abroad? *Lancet*, 378 : 1070.
- 15) Kato TA, Tateno M, Shinfuku N, et al (2012) Does the 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international investigation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 47 : 1061-1075.
- 16) Katsuki R, Tateno M, Kubo H, et al (2020) Autism spectrum conditions in hikikomori : A pilot case-control study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 : 652-658.
- 17) Kuwano N, Kato TA, Setoyama D, et al (2018) Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naive patients with major depressive disorder : An exploratory pilot case-control study. *J Affect Disord*, 231 : 74-82.
- 18) Muller N and Schwarz MJ (2007) The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate : towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*, 12 : 988-1000.
- 19) Rahman M, Muhammad S, Khan MA, et al (2014) The  $\beta$ -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun*, 5 : 3944.
- 20) Sada N, Lee S, Katsu T, et al (2015) Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol ana-

- log to treat epilepsy. *Science*, 347 : 1362–1367.
- 21) Saito N, Itoga M, Minakawa S, et al (2021) Serum 3-hydroxybutyrate in patients with psychogenic somatoform symptoms may be a predictor of the effectiveness of sertraline and venlafaxine. *Int J Gen Med*, 14 : 1785–1795.
- 22) Setoyama D, Kato TA, Hashimoto R, et al (2016) Plasma metabolites predict severity of depression and suicidal ideation in psychiatric patients—A multi-center pilot analysis. *PLoS One*, 11 : e0165267.
- 23) Setoyama D, Matsushima T, Hayakawa K, et al (2022) Blood metabolic signatures of hikikomori, pathological social withdrawal. *Dialogues Clin Neurosci*, 23 : 14–28.
- 24) Steiner J, Walter M, Gos T, et al (2011) Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus : evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*, 8 : 94.
- 25) Suzuki H, Ohgidani M, Kuwano N, et al (2019) Suicide and microglia : Recent findings and future perspectives based on human studies. *Front Cell Neurosci*, 13 : 31.
- 26) Teo AR, Chen JI, Kubo H, et al (2018) Development and validation of the 25-item Hikikomori Questionnaire (HQ-25). *Psychiatry Clin Neurosci*, 72 : 780–788.
- 27) Teo AR, Nelson S, Strange W, et al (2020) Social withdrawal in major depressive disorder : a case-control study of hikikomori in Japan. *J Affect Disord*, 274 : 1142–1146.
- 28) Teo AR, Stufflebam K, Saha S, et al (2015) Psychopathology associated with social withdrawal : Idiopathic and comorbid presentations. *Psychiatry Res*, 228 : 182–183.
- 29) Yamanashi T, Iwata M, Kamiya N, et al (2017) Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses. *Sci Rep*, 7 : 7677.
- 30) Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al (2015) The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*, 21 : 263–269.

---

## ■ ABSTRACT

### Blood metabolome analysis focusing on mental disorders from depression to hikikomori

Takahiro A Kato<sup>1,2)</sup>, Toshio Matsushima<sup>1,2)</sup>, Daiki Setoyama<sup>3)</sup>

1) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

2) *Mood Disorder/Hikikomori Clinic, Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Hospital*

3) *Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital*

Patients with mental disorders rarely visit psychiatrists from the early stages of illness, which tends to delay the introduction of appropriate medical care. On the other hand, it is not uncommon for these patients to visit non-psychiatric physicians for their physical symptoms. Therefore, development of biomarkers by blood sampling that can be performed outside of psychiatry will lead to early detection and intervention of mental disorders. With this expectation, we are searching for objective blood biomarkers of mental disorders.

We herein introduce about blood metabolome analysis and present our recent studies focusing on depression and hikikomori (pathological social withdrawal). We have found significant associations between depressive severity and 3-hydroxybutyrate, suicidal ideation and kynurenine metabolites, and hikikomori and acylcarnitine/arginine. Establishment of objective biological evaluation systems for mental disorders is expected to lead to the realization of early detection and intervention of mental disorders as well as to the elimination of prejudice and stigma against mental disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (1) : 7–12, 2023)

---