

Brain and Nerve

9
2018

Vol.70 No.9 September 2018



特集

脳神経内科診療に 役立つ 精神科の知識

うつ病・抑うつ状態とアパシー 馬場 元

器質的異常を伴わない神経疾患様の症状への対応 安田貴昭, 他

統合失調症の特異的な症状 船山道隆

BPSD の診かたとその対策

——精神科医師からの助言 澤 温, 他

てんかんに併存する精神症状とその対応

——精神医学的視点を含む診療構造の提言 岩佐博人, 他

総説

うつ病とトリプトファン代謝

高田明和^{a)}, 清水史子^{b)*}, 高尾哲也^{b)}

トリプトファン代謝系には3種類ある。セロトニン系は気分、不安、記憶、認知などに関与するが、うつ病では障害されている。キヌレニン系は免疫、炎症、筋運動、メンタルヘルスに関係している。単極性のうつ病患者の血漿中のセロトニンは非常に低いか検知不能であった。5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) /トリプトファン比、キヌレニン/トリプトファン比は健常者とうつ病患者では差がなかった。つまり、うつ病患者ではセロトニンは急速に5-HIAAに代謝されるが、キヌレニン系には変化がなかった。単極性と双極性のうつ病では治療法、薬剤が異なるのでトリプトファン代謝を研究することは重要である。

KEY WORDS トリプトファン、セロトニン、キヌレニン、単極性うつ病、双極性うつ病

はじめに

全世界におけるうつ病の有病率は6%くらいとされるが、医療機関を受診しない患者は4人に3人とされる。さらに、うつ病には単極性うつ病と双極性うつ病があり、両者は治療法が異なるのでこれらの鑑別は治療方針を決めるうえでも重要である。

一般にうつ病の薬はパロキセチンのような選択的セロトニン再取込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI) を用いる。これはうつ病患者ではシナプスから放出されるセロトニンの量が少ないという仮説に基づいており、それがシナプス末端で再取込みされるのを防ぎ、なるべく長くシナプス間隙に存在し、シナプス後細胞にあるセロトニン受容体を刺激することを目指している。

このような薬が効果を示す理由はうつ病患者の脳内、あるいはセロトニン神経ではセロトニンが減少しているという仮説に基づいている。実際、研究の初期には、うつ病で自殺した人の脳脊髄液ではセロトニンの分解産物の5-HIAA (5-ヒドロキシインドール酢酸) の濃度が低下しているという多くの報告がなされた¹⁾。さ

らに自殺者の脳幹の縫線核などのセロトニン、5-HIAAが減少しているという多くの報告²⁾もこの仮説を支持しているとされた。

最近、多くの研究でうつ病による自殺者の脳内の5-HIAAやセロトニンは減っていないどころか、増えている場合も多いことが報告されている³⁾。さらに問題なのは双極性うつ病では5-HIAAが増えているという報告が多いことである⁴⁾。加えて、トリプトファンの代謝産物にはキヌレニン系もあり、単極性、双極性うつ病の際にこれらの濃度がどのように変化するかも知られていない。これらの問題の解決にはセロトニンなど、トリプトファン代謝産物の感度の高い測定法が必要と思われる。

本総説では最近われわれが開発した超高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography: HPLC) /質量分析計を用いた簡易トリプトファン代謝産物測定法により、うつ病患者の血漿を解析した結果と、その将来の応用について述べる。

I. トリプトファン代謝産物とその測定

Fig. 1 に示すようにトリプトファン代謝系はセロト

a) NPO 法人食と健康プロジェクト (〒130-0011 東京都墨田区石原 1-30-6-801)

b) 昭和女子大学生生活科学部

*[連絡先] fshimizu@swu.ac.jp

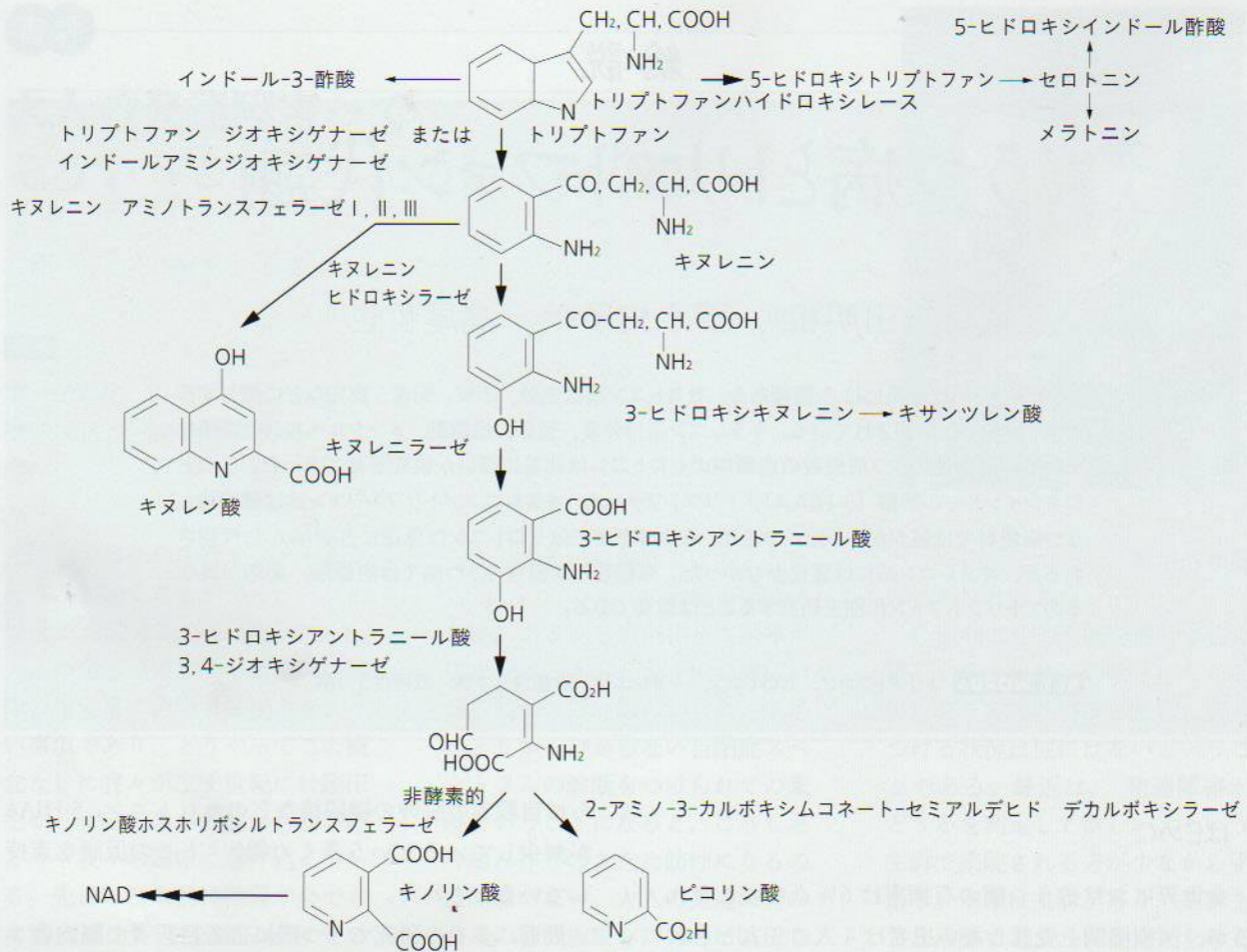


Fig. 1 トリプトファン代謝系
(略語) NAD: ニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチド

ニン (5-HT) 系, キヌレニン系, インドール-3-酢酸系に分かれる。セロトニン, インドール-3-酢酸のようにトリプトファンのインドール骨格が維持された代謝経路では, 分析手法として HPLC/蛍光検出法が知られている。一方で, キヌレニンに代表される, インドール骨格が開環する代謝経路では, 発蛍光性残基であるインドール骨格が消失するため, 分析法として HPLC/紫外吸光度法によらざるを得ず, 特に血漿中の分析では, 感度や選択性の面で実用性が乏しい。一方で, 液体クロマトグラフィー/質量分析計の技術発展により, 高感度と高選択性を両立したトリプトファン代謝物の一斉分析が可能となっている。

トリプトファン代謝系は, このようにセロトニン系, キヌレニン系, インドール-3-酢酸系に大きく分類されるが, いずれの場合も分子内にアミノ基があるため, 正イオンへのイオン化が起こりやすい。このため, エレクトロスプレーイオン化 (electrospray ionization: ESI) 法による, 液体クロマトグラフィー/質量分析計の対象として都合がよい。主要な, トリプトファン代謝産物

15 成分を用い, タンデム四重極質量分析計 LCMS-8060 (島津製作所) により代謝物一斉分析を実施した。対象成分として, トリプトファン, 5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP), セロトニン, キヌレニン, 3-ヒドロキシキヌレニン, 5-ヒドロキシトリプトファン, トリプトファン, キヌレニン酸, キナルジン酸, キサツレン酸, 5-ヒドロキシインドール-3-酢酸, インドール-3-酢酸, 3-ヒドロキシアントラニール酸, アントラニール酸を用い, おおのこの標準試料によりあらかじめマルチリアクションモニタリング (MRM) 法の設定を行った。各成分の分離は, ODS カラム (L-Column2 ODS, CERI, Japan) と, ギ酸アセトニトリル系による逆相モードにより行った。HPLC より溶出した成分は, ESI 法による正イオン化, タンデム四重極質量分析計にて設定された条件による MRM 法により分析を行った。液体クロマトグラフィー/質量分析計にて, マトリックスの影響を抑えて定量精度を向上するには, 通常, 各対象成分の安定同位体標識化合物を内部標準として用いる。一方で, 安定同位体標識化合物は高価であり, ま

た、対象成分の安定同位体標識化合物が容易に入手できない場合も少なくない。このため、本評価では一般的な絶対検量線法による測定を行った。絶対検量線法では安定同位体化合物の内部標準を使用する場合に比べて、定量精度は劣るものの、病態群による相対的な比較には十分に耐え得る精度と判断した。

実際の試料として、採血後、 -80°C にて保存した血漿を用い、0.1%ギ酸水溶液/アセトニトリルによる、除蛋白処理を行った後、遠心により得られた上澄み液を、0.1%ギ酸水溶液で希釈し最終的な分析試料として用いた。本法により、血漿中トリプトファンの主要代謝産物の一斉分析が可能となった。

II. セロトニン系

背側、内側縫線核にある細胞体が脳内に多くのセロトニン神経を送っている。5-HTには7つの受容体と多くのサブタイプが存在する。神経末端にはセロトニン輸送体(5-HTT)が存在し、シナプス間隙の5-HTを再取り込みする。トリプトファンヒドロキシラーゼ(TPH)はトリプトファンから5-HTへの律速酵素である。脳内にはTPH2が存在する。5-HTの分解はモノアミン酸化酵素Aとアルデヒドデヒドロゲナーゼにより、5-HIAAにする。セロトニン系は睡眠、不安、気分、認知、攻撃、記憶の調節に関係している。

TPH2濃度は自殺者の脳で増加している³⁾。これが減少している5-HTを補うためかどうかは知られていないが、自殺者の縫線核には5-HTニューロンが増え、5-HT合成が亢進していると考えられる。

5-HTTについては、自殺者の海馬、前頭前野で減少しているという報告もあるが、増加しているという報告もある³⁾。5-HT受容体、5-HT_{1A}結合能力は自殺者の縫線核では高まっているとされる。さらに5-HT_{2A}の受容体の濃度も高まっているとされる。

いくつかの研究では5-HTの代謝回転を示す5-HIAAの脳脊髄液中の濃度が低下していることを示しているが、前述のごとく、最近では上昇しているという報告もある²⁾。その報告では、今までの研究は死亡から5-HIAAの計測まで時間が経っているので、5-HIAAが分解していたとしている。

つまり、うつ病の場合に脳内の5-HTの濃度が低下しているかどうかは確定していない。事実、TPHの濃度が上昇しているということを考えると5-HTの濃度は上昇していてもおかしくないのである。

III. キヌレニン系

キヌレニンとその代謝産物は中枢神経系に作用し、うつ病や統合失調症のような精神疾患に関係していることが知られている⁵⁾。キヌレニン系の物質は免疫、炎症、腫瘍などに関係しているが、ここでは中枢神経系に関係した部分のみを述べる。

中枢神経系に存在するキヌレニンはその60%を血液脳関門を通して取り込み、残りは脳でつくられる。キヌレニンは星状細胞、ミクログリアでさらに分解される。ミクログリアはキノリン酸(QA)を産生するが、これはN-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)刺激物質であり、星状細胞はキヌレン酸(KNA)を産生し、これはNMDARと $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体($\alpha 7$ nAChR)の拮抗薬である。これらの物質はQAが神経系の興奮に、KNAが抑制に関与し、その異常はうつ病、統合失調症患者にみられる。

また3-ヒドロキシキヌレニン(3-HK)はキヌレニン-3-ヒドロキシラーゼにより産生され、神経を異常に興奮させることが知られている。3-HKは血液脳関門を通過し、ミクログリアでQAを産生するが、酸化的ストレスやアポトーシスを介して脳に悪影響を与える。キヌレニンシグナルの異常はアルツハイマー病やハンチントン病のような神経変性疾患のマウスモデルで確認されている。

IV. キヌレニン系代謝産物の神経毒性と神経保護作用

キヌレニンの大部分は尿中へ排泄される。トリプトファン分解産物の産生が尿のクリアランス量を超えたときにその作用が問題となる。キヌレニンは通常、3-HKになり、さらに3-ヒドロキシアントラニル酸(3-HAA)になる。3-HAAは急速にQAに転換され、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型になる。特別な場合にはピコリン酸に変換される。キヌレニンからKNAやキサントレン酸への変換は小さいが、トリプトファン、キヌレニンの負荷が多い場合には産生される。しかし、現在のところ、環境の影響でキヌレニン代謝がどのように変わるかの知見は不完全であり、多くの矛盾するデータが出されている。

V. ストレスとトリプトファン代謝

ストレスはあらゆる疾患の成因、経過、帰結に関係していると言ってもよい。キヌレニン系の代謝は酸化的ストレスで亢進する。われわれは、うつ病における

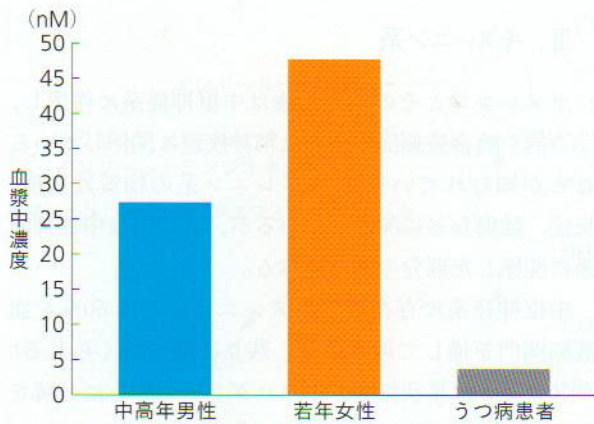


Fig. 2 健常者とうつ病患者の血漿中のセロトニン濃度

うつ病患者は9例中7例で測定不能であった。7例はすべて男性で、測定不能の低値を示した。測定可能であった2例はいずれも20代女性。

トリプトファン代謝を検討する前にストレス負荷下の動物のキヌレニン代謝を検討した⁶⁾。

ラットに電気ショックを負荷した際に脳内各部位のキヌレニン系代謝産物の量を調べると脳のすべての領域でショック負荷直後にキヌレニンの量は有意に増加していた。しかし、30分後には正常値に戻っていた。5-HIAAの量を調べると、同じようにショック直後には増加し、30分後には正常値に戻っていた。これは3-HKについても同じであった。

つまり、動物は一時的なストレス負荷直後にトリプトファン代謝は亢進するが、すぐに元に戻っている。ではストレスの関与が疑われる疾患ではどうだろうか。

急性心筋梗塞の患者のキヌレニン系では、キヌレニン、3-HK、KNA、アントラニル酸(AA)、キサントレン酸、3-HAAなどが増加しており、増加した者は危険率が高く、糖尿病を伴うとさらにこれらの因子が増加し、危険率が高まることが示されている⁷⁾。

もう一つ、ストレスとの関係が示唆されているのが糖尿病である。肥満は糖尿病の危険因子であるが、やせている人にも糖尿病は多い。Tobiasら⁸⁾の研究によると、BMI 18.5~22.4の人の糖尿病の危険率は1.29であり、BMI 35以上の人の糖尿病の危険率は1.33であることが示されている。つまり、やせている人は肥満の人と同じくらい糖尿病になる危険があるのだ。

われわれは中高年の糖尿病罹患の男性と健常男性の血漿中のトリプトファン代謝産物の濃度を比較した。すると、5-HTPの濃度は糖尿病患者で2.1 nM、健常者では0.6 nMであり、5-HTの濃度は糖尿病患者で101.2 nM、健常者では30.9 nMであった。一方、キヌレニン系では、3-HKが糖尿病患者で4.7 nM、健常者

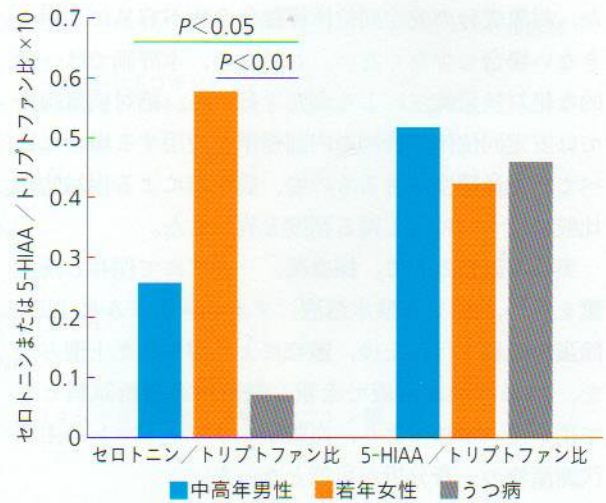


Fig. 3 血漿中のセロトニン/トリプトファン比、5-HIAA/トリプトファン比

うつ病患者は、セロトニンは減少しているものの、その分解産物である5-HIAAは減少がみられない。

(略語) 5-HIAA: 5-ヒドロキシインドール酢酸

で2.6 nMであり、3-HAAは糖尿病患者で20.2 nM、健常者で8.7 nMであった。つまり糖尿病ではセロトニン系の代謝、キヌレニン系の代謝がともに亢進していたのである⁹⁾。

VI. うつ病患者のトリプトファン代謝

われわれ¹⁰⁾は昭和大学横浜市北部病院精神科の協力を得て、うつ病患者の血液を採取し、トリプトファン代謝について健常者と比較した。コントロールとして用いた健常者は中高年が平均61歳、若年女性が平均21歳であった。うつ病患者は8名(男性5、女性3)で、男性の年齢は22~45歳、女性の年齢は23、25、41歳であった。

Fig. 2に血漿中のセロトニン濃度を示す。健常者では、高齢男性が25.5 nM、若年女性が45.2 nMであったが、うつ病患者で測定できたのは若年女性の2例のみであった。

Fig. 3に示すようにセロトニン/トリプトファン比はうつ病患者では非常に低いが、5-HIAA/トリプトファン比には差がなかった。つまり、うつ病患者ではセロトニン値は非常に低いが、うつ病患者でも5-HIAAは十分に生成されていることを示す。おそらく、生成されたセロトニンは、すぐに分解されて5-HIAAになると考えられる。

Fig. 4に示すように、うつ病患者のキヌレニンの生成量は健常者と変わらない。つまり、うつ病患者でもキヌレニン系は正常に代謝されているということである。

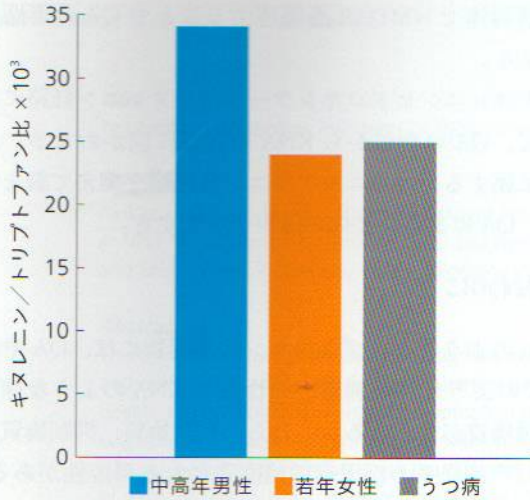


Fig. 4 血漿中のキヌレニン/トリプトファン比

VII. トリプトファン摂取

トリプトファンは必須アミノ酸である。つまり、食事として摂取しなくてはならない。トリプトファンは食肉、魚など動物性蛋白に多く含まれ、植物性蛋白では豆類に多く含まれる。

食肉などを摂取するとトリプトファンは腸管から取り込まれ、血液に入る。脳の血管にはトリプトファンなど長鎖中性アミノ酸のチロシン、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンの輸送体が存在する。しかし、これらの長鎖中性アミノ酸はトリプトファンに先行して脳内に取り込まれることが Fernstrom ら¹¹⁾によって示された。彼らはぶどう糖などが同時に摂取された際に放出されるインスリンによりトリプトファン以外の長鎖中性アミノ酸は末梢の筋肉などに優先的に取り込まれ、血中のトリプトファン濃度が高まることを示した。その結果、トリプトファンは脳内に取り込まれ、5-HT になるのである。つまり、脳内の 5-HT を増やすには動物性蛋白と同時に糖質の摂取が必要なのだ。このことを理解せず、動物性の蛋白質のみを摂取する糖質制限は脳機能を障害することを理解しなくてはならない。

VIII. 今後の問題点

前述したように双極性うつ病の自殺者の脳脊髄液では 5-HIAA が低下していないとされる。さらに問題なのは単極性と双極性うつ病の鑑別診断が非常に難しいということである。

Fig. 5 に示すように、単極性のうつ病と 2 型双極性うつ病のうつ状態との鑑別診断は非常に難しい。2 型双極性うつ病の場合には躁の症状も目立たず、躁の期

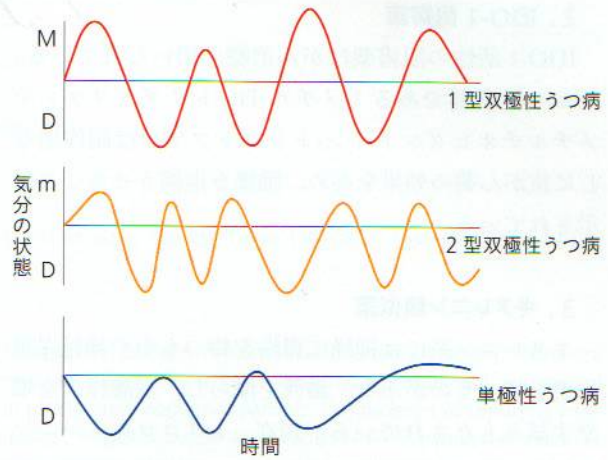


Fig. 5 双極性と単極性のうつ病の気分の変化
(略語) M: 躁状態, m: 軽度躁状態, D: うつ状態

間も短い。このために、本人も躁の状態を経験したと自覚していない。医師は問診に頼るので、うつ病の患者の診断は困難を極めている。『Lancet』誌は 2013 年に双極性うつ病の特集を組み、双極性と単極性の鑑別方法の確立は急務だとしている¹²⁾。さらに問題なのは治療に及ぼす影響である。単極性うつ病の場合には SSRI のように「脳内のセロトニンを増やす」という治療法を行う。一方、双極性うつ病の場合にはクエチアピンのように 5-HT_{2A} の拮抗薬を用い、SSRI の使用は禁忌とされる。つまり、単極性うつ病、双極性うつ病の鑑別診断はその後の治療指針の決定にも重要なのである。

前述のように双極性うつ病において、脳脊髄液中の 5-HIAA が増加しているということは、単極性うつ病と双極性のうつ病ではトリプトファン代謝が異なることを示唆する。

IX. キヌレニン系物質をターゲットにした治療薬の開発¹³⁾

1. トリプトファン

トリプトファンの分解の促進は T 細胞の増殖を抑制する。トリプトファンを摂取させることは免疫反応を強化することが知られている。一方、ナイアシン(ニコチン酸とニコチン酸アミドの総称で、ビタミン B₃) 負荷はトリプトファンを増加させ、IDO-1 (インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ) 活性を高める。実際、食事にナイアシンを加えるとトリプトファンを増加させ、ヒト免疫不全ウイルス 1 型感染症患者の余命を延ばすことが知られている。

2. IDO-1 阻害薬

IDO-1 活性の阻害薬はがん治療に用いられている。IDO-1 阻害薬である 1-メチル-DL-トリプトファンやメチルチオヒダントイン-トリプトファンは副作用なしに抗がん薬の効果を高め、腫瘍を退縮させることが示されている。

3. キヌレニン類似薬

キヌレニン系には神経に毒性を持つものや神経保護作用を持つものがある。毒性を減らし、保護作用を増やす試みもなされている。現在、4-クロロキヌレニンや laquinimod, leflunomide, トラニラスト, ニコチンアラニン, メタニトロベンゾイルアラニン, Ro61-8048 などが市場に出され、KNA の刺激, QA の阻害作用の効果が期待されている。7-クロロキヌレニンは KNA

の誘導体で NMDAR を阻害することで QA の毒性を抑える。

キヌレニンヒドロキシラーゼはキヌレニン経路において、QA の合成から KNA の合成に向かわせる。これに属するニコチンアラニンは痙攣を抑えて脳を守り、QA による線条体の障害を抑制する。

おわりに

このようにトリプトファン代謝産物には、QA や 3-HK のような神経興奮性の物質や KNA のような神経保護物質が含まれる。これらの刺激物質、抑制物質は新しい神経系の疾患への治療薬になる可能性がある。これらの解明にわれわれの開発したトリプトファン代謝産物の分析が大きな意味を持つと考えられる。

文献

- 1) Asberg M, Träskman L, Thorén P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* **33**: 1193-1197, 1976
- 2) Mann JJ, Arango V, Marzuk PM, Theccanat S, Reis DJ: Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of post-mortem studies. *Br J Psychiatry* **155**(Suppl 8): 7-14, 1989
- 3) Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, Baca-Garcia E, Stanley BH, et al: Toward a biosignature for suicide. *Am J Psychiatry* **171**: 1259-1277, 2014
- 4) Pålsson E, Sellgren C, Rydén E, Kizza R, Pelanis A, et al: Cerebrospinal fluid monoamine metabolite profiles in bipolar disorder, ADHD, and controls. *J Neural Transm (Vienna)* **124**: 1135-1143, 2017
- 5) Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL: Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* **357**: eaaf9794, 2017
[doi: 10.1126/science.aaf9794]
- 6) Pawlak D, Takada Y, Urano T, Takada A: Serotonergic and kynurenic pathways in rats exposed to foot shock. *Brain Res Bull* **52**: 197-205, 2000
- 7) Pedersen ER, Tuseth N, Eussen SJ, Ueland PM, Strand E, et al: Associations of plasma kynurenines with risk of acute myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **35**: 455-462, 2015
- 8) Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, et al: Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med* **370**: 233-244, 2014
- 9) Matsuoka K, Kato K, Takao T, Ogawa M, Ishii Y, et al: Concentrations of various tryptophan metabolites are higher in patients with diabetes mellitus than in healthy aged male adults. *Diabetol Int* **8**: 69-75, 2017
- 10) 高田明和, 高尾哲也, 小川睦美, 石井幸江, 清水史子, 他: タンパク質と脳の栄養 — うつ病とタンパク質摂取. *畜産の情報* **335**: 52-61, 2017
- 11) Fernstrom JD, Wurtman RJ: Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science* **174**: 1023-1025, 1971
- 12) Phillips ML, Kupfer DJ: Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* **381**: 1663-1671, 2013
- 13) Chen Y, Guillemin GJ: Kynurenine pathway metabolites in humans: disease and healthy states. *Int J Tryptophan Res* **2**: 1-19, 2009

Title

Tryptophan Metabolites in Plasma of Patients with Depression

AuthorsAkikazu Takada^{a)}, Fumiko Shimizu^{b)}, Tetsuya Takao^{b)}

a) NPO "International Projects on Food and Health", 1-30-6-801 Ishiwara, Sumida, Tokyo 130-0011, Japan; b) Faculty of Life and Environmental Sciences, Showa Womens University

Abstract

There are two major pathways in tryptophan metabolism. The serotonin pathway mediates mood, anxiety, memory, cognition, and is impaired in depression. The kynurenine pathways are involved in immunity, inflammation, muscle movement, and mental health. We investigated changes in tryptophan metabolites in plasma from depressed patients. Plasma levels of serotonin were very low or undetectable in patients with monopolar depression. 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)/tryptophan ratios or kynurenine/tryptophan ratios were not different between healthy controls and depressive patients, indicating rapid degradation of serotonin into 5-HIAA. However, there were no significant changes in kynurenine levels in depressed patients. It is important to examine the roles of tryptophan metabolites in monopolar and bipolar depression since both require different treatments.

Key words: tryptophan; serotonin; kynurenine; monopolar depression; bipolar depression

本誌の複製利用について

日頃より本誌をご購読いただき誠にありがとうございます。

ご承知のとおり、出版物の複製は著作権法の規定により原則として禁止されており、出版物を複製利用する場合は著作権者の許諾が必要とされています。弊社は、本誌の複製利用の管理を、一般社団法人出版者著作権管理機構 (JCOPY) に委託しております。

本誌を複製される皆様におかれましては、複製のつど事前にJCOPYから許諾を得るか、JCOPYと年間の許諾契約を締結の上、ご利用いただきますよう、お願い致します。

ご不明点がございましたら、弊社もしくは下記JCOPYまでお問い合わせください。

JCOPY

一般社団法人 出版者著作権管理機構 (JCOPY)

URL <http://jcopy.or.jp> e-mail info@jcopy.or.jp Tel. 03-3513-6969

著作権法は著作権者の許諾なしに複製できる場合として、個人的にまたは家庭内その他これに準ずる限られた範囲で使用すること、あるいは政令で定められた図書館等において著作物 (雑誌にあっては掲載されている個々の文献) の一部分を一人について一部提供すること、等を定めています。これらの条件に当てはまる場合には許諾は不要とされていますが、それ以外の場合、つまり企業内 (政令で定められていない企業等の図書室、資料室等も含む)、研究施設内等で複製利用する場合や、図書館等で雑誌論文を文献単位で複製する場合等については原則として全て許諾が必要です。

複製許諾手続の詳細についてはJCOPYにお問い合わせください。なお、複製利用単価を各論文の第1頁に、ISSN番号と共に表示しております。

(株) 医学書院