

研究テーマ：精神的ストレスを診断する新規バイオマーカーの有用性の検証と、その成果を用いた高齢者のメンタルヘルスに関する調査手法の開発	
研究代表者（職氏名）：教授 龍治 英	連絡先 生命環境学部 (E-mail等)：ryoji@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者（職氏名）：国立病院機構呉医療センター精神科・臨床研究部 科長・室長 竹林 実	

1. 研究の背景及び目的

本県は中山間地域や島嶼部のような過疎地域の占める割合が多く、高齢者のストレスに関する問題への対策は次第に重要性が増して来ている。そのためアンケート調査等による実態の把握が急務となるが、そのような調査の先行事例も極めて少なく、結果の信頼性には未だ疑問を残している。そこで本研究では高齢者のメンタルヘルスの実態を把握する手法を開発するため、高齢者の小規模な集団についてアンケート調査を試行し、その妥当性を検討することとした。

他方、コミュニケーション能力が衰えた高齢者の存在を考えると、アンケート調査を相補できる生化学的な診断手法の開発も望まれている。現在のうつ病の診断基準は、アメリカ精神医学会の DSM 診断が用いられることが多いが、病態を十分に考慮したものではなく、診断および治療反応性に関して客観的な検査所見も含まれていない。したがって生化学的マーカーを用いて、病因・病態を考慮したうつ病の客観的診断法を確立することが将来的に必要となる。我々は被験者に負担をかけない非侵襲的診断という観点から、血液に含まれる蛋白質の分析によってストレス症状の徴候を探ろうとしているが、これまでに2つの手法を用いた研究成果を得ている。まず実験動物を用いたモデルシステムにおいて、ストレスを与えたマウスの血液蛋白質2種の発現量が顕著に増加することを明らかにした。また、これらの蛋白質を同定し、抗体による定量法を確立している。ヒトを対象とした解析は、呉医療センターが収集した数十名規模のうつ病患者の血液コレクションを用いて行った。その結果うつ病患者で有意に増加している蛋白質1種、また男子うつ病患者で有意な低下が見られる蛋白質1種の存在を明らかにした。本年度は、主としてマウスで得られたマーカー候補蛋白質2種に焦点を当て、マーカーとしての妥当性を検討した。

2. 方法

(1) 高齢者のメンタルヘルスに関するアンケート調査

調査対象は65歳以上の男女とし、県内の高齢者介護関連18事業所に調査を委託した。本研究では150名程度の小規模な調査とした。調査は介護士による各対象者の生活環境や支援体制の調査と、対象者によるアンケート調査票への記入から構成されている。アンケート調査には2種の調査票を併用した。1つは一般的な精神健康状態の把握・評価のためヨーロッパで開発された GHQ 精神健康調査票の日本版であり、30の質問に対して回答を選択する形式の GHQ30 を用いた。第2はうつ病の診断を目的として米国で開発された SDS 調査票の日本版で、20の質問に対し回答を選択する形式となっている。両テスト共に、結果はまず数値化され、別途介護士が聞き取り調査で得た性別、居住形態（独居、家族と同居、介護施設入居者）等との関連を解析した。

(2) これまでに得られている生化学的指標（マーカー）候補蛋白質の評価

マウスで見出したマーカー候補蛋白質2種は、比較的弱いストレスを3日間繰り返し負荷した結果見られる蛋白質である。したがって、これらの蛋白質が真に精神的ストレスと関係しているかについて、またストレスへの応答性等についての試験を行い、ストレスマーカーとしての妥当性を検討した。前者については、抗うつ薬の投与により、マーカー候補蛋白質の増加が抑制を受けるか否かによって評価した。用いた薬剤はノルアドレナリンの脳内濃度の低下が選択的に抑制されるデシプラミン、セロトニン

の低下を抑制するフルボキサミンの2種であり、経口投与によりその効果を評価した。

3. 結果・考察

(1) アンケート調査の解析結果

今回行ったアンケート調査は2種の異なる検査票から構成されているが、これらの検査には有意な相関が見られることが明らかになり、一方のみを用いた調査でも有意な結果をうることができると考えられた。

GHQ の総スコア平均を見ると男女共に正常値から外れており、何らかの精神的な問題を抱えている人が多いと思われる。中でも睡眠障害を感じている人が最も多いということがわかった。一方において、うつ病の兆候を診断する SDS 検査については、平均スコアが男女共に正常値内に留まっており、うつ病にまで進行している人はそれほど多くはないと考えられた。

しかしながら、希死念慮などの強いうつ症状を示している人が少数ながらも存在する。このような症状を示すようになる原因を解析すると、低レベルの ADL(日常生活動作)ですら困難になることにより、うつ病的症状を示す人の数が有意に増えることが示唆された。これと対照的に、比較的軽いうつ症状である睡眠障害のような場合には、ADL の障害レベルにかかわらず、多くの人に一般的に見られる症状となっている。

(2) マウスのマーカー候補蛋白質の機能評価

我々がこれまでに明らかにしたストレスのマーカー候補蛋白質 2 種が、うつ病を引き起こすようなストレスに応答しているのであれば、抗うつ薬がその発現をある程度抑制するように作用することが期待される。そこで作用機序が異なる 2 種の抗うつ薬デシプラミンとフルボキサミンの効果を調べた。その結果、我々が用いている準慢性的ストレスにより生ずる両マーカー蛋白質の増加は、デシプラミンにより抑制された。これと対照的に、フルボキサミンは片方のマーカーのみに抑制効果を与えた。

これらの結果は、我々が見出したストレスマーカー候補蛋白質が、「うつ病」の原因となるようなタイプの精神的ストレスに応答するものであるという考え方を支持している。ここで注目すべき点は、両蛋白質への薬剤の効果の違いであり、2 種のマーカーはそれぞれ異なる経路によって発現が制御されている可能性が考えられた。この違いを支持する証拠として、他の種類のストレスでは、片方のみが応答するという知見も得られている。

4. 今後の展開

今回の調査は小規模なものであったが、有益な情報も幾つか得られた。特に、高齢者の間では何らかの精神的障害を抱えているばあいが 40%見られ、そのうち低レベルの動作すら困難になるにつれ、うつ病的傾向にも陥りやすくなるという傾向が見られた。これは今後の高齢者介護のあり方を考える上で有益な知見となる。

将来的に大規模なものにして行くためには調査事項を簡略化する必要があるが、例えば 2 種の調査票のうちの 1 つは省略が可能であることを示唆する結果が今回得られている。

我々が明らかにしたマウスのストレスマーカー候補蛋白質については、抗うつ薬による効果が見られ、うつ病の原因となるストレス症状のマーカーとして有効である可能性が示された。今後はヒトの血清においても同様な蛋白質の発現変化が見られるかについて検討して行く価値があるものと考えている。