

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名: BDNF機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

小島 正己 ((独)産業技術総合研究所 研究グループ長)

主たる共同研究者

山脇 成人 (広島大学 教授)

功刀 浩 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部 部長)

高橋 正身 (北里大学医学部 教授)

古市 貞一 (東京理科大学 教授)

岡本 泰昌 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学 准教授)

高雄 啓三 (自然科学研究機構生理学研究所 行動・代謝分子解析センター 特任准教授)
(平成 21年7月～)

松岡 豊 ((独)国立病院機構災害医療センター統括診療部第一外来部 精神科医師)
(平成 25年7月～)

3. 事後評価結果

○総合評価コメント

BDNF がうつ病の病態に関連する、あるいはうつ病の血中 BDNF が低下しているというBDNF仮説が提起されて久しいが、いまだ検証されるには至っていない。

本研究課題の目標は proBDNF から BDNF へのプロセッシング障害、分泌障害が難治化したうつ病の特定の病態に関連するという仮説を分子細胞レベルの病態解明の研究を通して検証し、これらの結果をもとに難治性うつ病の診断技術と治療法の開発を目指すことである。

本研究チームは作製した BDNF プロセッシング障害マウスに、抗うつ薬抵抗性、海馬の萎縮、スパイン形態の異常、HPA 系の恒常的活性化、BDNF mRNA の発現低下に伴い誘導される新規 BDNF アンチセンス RNA の発見など、顕著な分子細胞病態を見出し、創薬スクリーニングへの有用性を示唆した。さらには、BDNF pro-peptide という新たな BDNF 分子種を発見し、BDNF と異なる細胞成長活性を見出した。開発研究では、特異性の高い BDNF 抗体類の整備を行い、バイオセンシング技術との融合から、血中 BDNF 濃度を 10 分以内に決定しうる新手法を開発した。分担研究グループからは、BDNF 分泌制御因子 CAPS2 と情動障害の関係が明らかになり、BDNF モノクローナル抗体が複数作製された。臨床研究グループからは、HPA 系とストレス対処法との関係、抗うつ薬抵抗性うつ病患者の海馬と前帯状回の有意な体積減少、うつ病診断の新指標になりうる BDNF ゲノムのメチル化パターンを見出した。

以上のように、各研究グループはそれぞれ研究計画に沿って研究を行い、ほぼそれぞれの目標を達成した。特に proBDNF プロセッシング不全マウスの解析や BDNF プロペプチドの生理機能の発見、特異性の高い抗体の作成、BDNF の迅速測定法開発などの基礎研究は十分進展し、当初の目標を達成した。しかしながら、proBDNF/BDNF と難治性うつ病との関連が明らかにされていないため、全体的な評価はやや物足りないものとなり、評価内容も二つに分かれた。厳しめの評価の主な根拠は、当初の目的である BDNF 仮説に基づく難治性うつ病の診断・治療法の創出がモデル動物のレベルにとどまり、仮説の検証が充分に行われなかったことにある。これに対し、BDNF プロセッシング障害マウスに関する知見は、うつ病の病態解明に資する基礎研究の成果として高く評価された。いずれにしても、今後重要なことは、proBDNF/BDNF 仮説を検証する臨床データを集積する点にあり、さらなる研究の進展に期待したい。