

提供機関名 : 国立精神・神経医療研究センター  
研究責任者名、所属 : 小川 眞太郎  
連絡担当者名、所属 : 奥田 美奈子 (TMC BD 室)  
電話番号、Email : [m.okuda@ncnp.go.jp](mailto:m.okuda@ncnp.go.jp) 042-346-3526  
機関管理番号 (任意) : 1

## 1. 業種・適用分野（基盤技術であれば活用分野、医薬・医療分野であれば疾患領域等）

うつ病

## 2. 研究・発明のタイトル

うつ病治療・予防剤、および疾患特異的マーカーとしてのエタノールアミンの使用

## 3. 研究・発明の概要(本技術の特徴)

临床上、実用的なうつ病のバイオマーカーは確立しておらず、本研究によってエタノールアミン(EA)がうつ病特異的なバイオマーカーとして使用できることを示した。また、EA が新規のうつ病の治療薬となる可能性を示した。

## 4. 成果（公開可能な範囲内の研究データ、など）

### (1) 研究背景

これまでのうつ病の治療はモノアミン仮説にもとづく創薬および薬物療法に重点が置かれてきた。しかし多国間多施設でのメガスタディの結果、従来の抗うつ薬が奏功しない患者が約三割いることが明らかとなり (Rush *et al.*, *Am. J. Psychiatry*, 2005)、新たな治療法の開発が求められている。

われわれは過去、基本的な生体構成分子であるエタノールアミンがうつ病患者の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中で著明に減少していることを世界で初めて見出した (Ogawa *et al.*, *Sci. Rep.*, 2015)。脳脊髄液中のエタノールアミンは向精神薬の服用量とは相関せず、寛解患者群では健常対照者と同レベルまで上昇していた。また、脳脊髄液中エタノールアミンはドパミン代謝物やセロトニン代謝物との有意な相関も示した。エタノールアミンの生理的役割としては、細胞膜のリン脂質や神経細胞髄鞘などの構成成分であり、内因性カンナビノイドの前駆物質でもある。

上記の発見により、以下の新たなリサーチ・クエスチョン (RQ) が導かれた。【1】精神疾患間 (うつ病・双極性障害・統合失調症) において、脳脊髄液中エタノールアミン濃度変化の疾患特異性はどのような像を示すか。【2】治療 (電気けいれん療法, ECT) 前後での患者の脳脊髄液中エタノールアミン濃度はどのような変化を示すか。【3】他施設で採取された新規サンプルにおいて結果が再現するか。【4】うつ病モデルラットにおける脳脊髄液中エタノールアミン濃度は果たして変化しているのか。【5】ラットにエタノールアミンを投与した場合、情動関連の行動試験における結果の変容が見られるか。このたび、これらのRQについて検討し、独創的な知見を得た。

### (2) 実験方法および結果 (参考図表)

#### 【方法】

本研究は、大きくヒト患者における検討と動物における検討とに分かれる。ヒトにおける検討におい

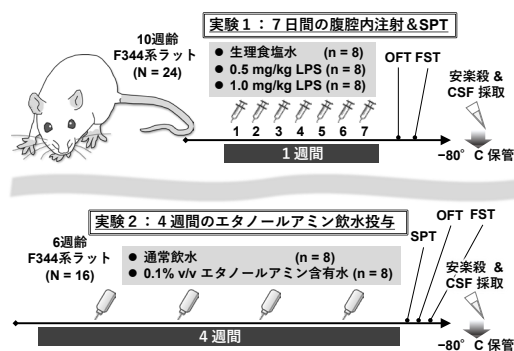
ては、以下のサンプルセット群を用いた。

- サンプルセット【A】……国立精神・神経医療研究センター（NCNP）で研究に参加した健常対照者 122 名／寛解うつ病患者 37 名／大うつ病患者 71 名／双極性障害患者 59 名／統合失調症患者 91 名（合計 380 名）
- サンプルセット【B】…NCNP 病院で電気けいれん療法（ECT）を受療の大うつ病患者 13 名
- サンプルセット【C】……NCNP 以外の施設（神戸大学・呉医療センター・佐賀大学・産業医科大学）で採取された脳脊髄液サンプル。健常対照者 34 名／大うつ病患者 21 名／その他の精神疾患患者 11 名

また、動物における検討では以下の動物と手続きを用い、

右図に示すプロトコルによって検討を行なった。

- 実験【1】……F344/NSIc 系ラット（雄 10 週齢）（n = 24）。連続した 7 日間、0.5 mg/kg または 1.0 mg/kg の用量でリポポリサッカライド（LPS）の腹腔内投与を行ない、その後「強制水泳試験」（FST，うつ様行動の測定）／「オープンフィールド試験」（OFT，不安様行動の測定）および「ショ糖嗜好性試験」（SPT，うつ様 [無快楽] 状態の測定）を実施。実験期間の最後に脳脊髄液サンプルを採取した。



- 実験【2】……F344/NSIc 系ラット（雄 6 週齢）（n = 16）。4 週間にわたり、0.1% v/v エタノールアミン含有水またはエタノールアミンを含まない通常の水を飲水ボトルにて投与した。エタノールアミンは刺激性のある劇物であるが、先行報告に従い、動物に投与した際の健康上の影響が認められない濃度（320 mg/kg/day; National Research Council (US), 1984）の範囲内にて用いた。飲水投与の最終期間に「強制水泳試験（FST）」「オープンフィールド試験（OFT）」および「ショ糖嗜好性試験（SPT）」を実施した。脳脊髄液サンプルを採取した。

### 【結果】

まず、ヒトでの検討として疾患特異性の検討を行なった。その結果、健常対照者に比べてうつ病患者および統合失調症患者での脳脊髄液中エタノールアミンの濃度が有意に低下していた。しかし、向精神薬の服薬を統制して再解析を実施したところ、統合失調症患者での統計的有意性は消失し（ $P = 1.0$ ）、健常対照者に対するうつ病患者の低下のみ有意な結果となった（図 1）。次に、電気けいれん療法（ECT）受療前後のうつ病患者において検討したところ、ECT 受療後の患者は受療前に比べて有意に脳脊髄液中エタノールアミンの濃度が上昇していた（図 2）。また、NCNP 以外の他施設で採取された新規サンプルにおいても、うつ病患者における脳脊髄液中エタノールアミン濃度の低下が統計的有意性を伴って再現された（ $P = 0.0037$ ）。

図 1：各診断での脳脊髄液中エタノールアミンの濃度

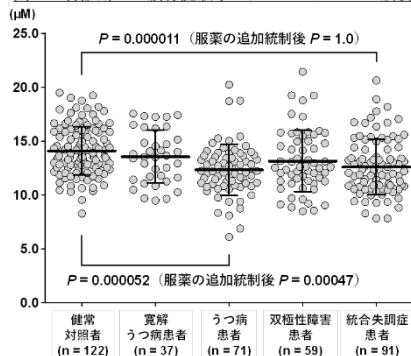
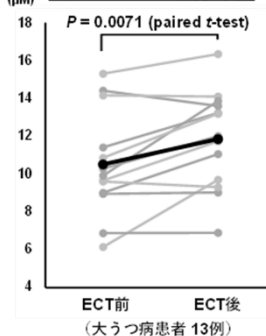
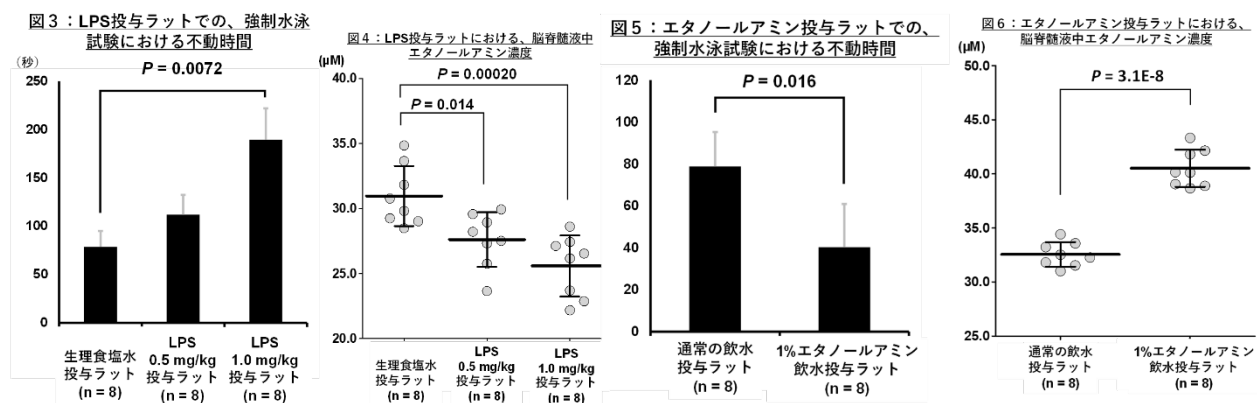


図 2：ECT前後での脳脊髄液中エタノールアミン濃度の変化



さらに動物（ラット）での検討において、神経炎症性仮説にもとづくうつ病モデルである「LPS 投与モデル」を用いての検討では、7日間腹腔内に LPS を投与された動物では、濃度依存的に強制水泳試験における不動時間（うつ様行動としての指標とされる）が増加した（図3）。脳脊髄液中のエタノールアミン濃度も、同様に LPS の濃度依存的に低下している結果が明らかとなった（図4）。さらなる検討にて、エタノールアミンを 0.1 %濃度で飲水に混和させて4週間飼育したラットでは、通常の飲水によって同期飼育された動物に比べ、有意に強制水泳試験における不動時間の短縮が認められた（図5）。脳脊髄液中のエタノールアミン濃度を測定したところ、0.1 %エタノールアミン飲水投与ラットは、通常飲水投与ラットに比べて有意に脳脊髄液中エタノールアミン濃度が上昇していた（図6）。



### (3) 特許出願済内容

- 抗うつ剤としてのエタノールアミン (EA) 及び EA 類縁体、またはその薬学的に許容できる塩を含有するうつ病治療剤・予防剤
- うつ病特異的（=健康者や他の精神疾患との鑑別ができる）なバイオマーカーとして EA を使用する点

### 5. 今後の研究・開発予定

今回の結果について複数の異なるうつ病様動物モデルによる追試を行ない、さらに EA が奏効するメカニズムの探索を進める予定。

### 6. 本技術の特徴、企業へアピールしたい点（具体的に記載してください）

食事によっても摂取しうる身近な物質にうつ病改善効果があることが実証されている点。EA そのものの投与は難しいため、類縁体の合成やプロドラッグとしての検討を企業様と一緒に進めたい。

希望する提携の種類	共同研究、委託研究、ライセンスなど
特許出願の有無のみ	2026年2月日本出願済
関連特許出願の有無	特になし
学会発表・論文投稿の有無・予定	論文投稿中
共同研究の有無	NCNP 単独研究