

2022年12月12日

東北大学大学院医学系研究科

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

妊娠中血中代謝物による産後うつ症状の予測

－ 健やかな母子家庭環境を維持するために －

【発表のポイント】

- ・ 世界に先駆けて産後うつ症状に焦点をあてて妊産婦の血漿メタボローム^{注1}を大規模に解析した。
- ・ 妊娠中後期に比べて産後は多くの血漿メタボロームが上昇し、産後うつ^{注2}に関連して血漿中のクエン酸回路^{注3}の代謝異常が生じていた。
- ・ 血漿中の代謝産物から産後うつ症状を機械学習^{注4}により予測でき、これらの知見は産後うつ病の病態理解や診療技術の向上に寄与することが期待される。

【研究概要】

産後うつ病では、妊娠から出産に至る生活習慣、環境、心身状態の変化に関連した様々な代謝産物の変動が生じていることが想定されます。東北大学大学院医学系研究科の愈志前講師、富田博秋教授らのグループは、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）^{注5}が実施している三世代コホート調査^{注6}で得られた健常者および産後うつ症状を呈する母親の妊娠中後期、および産後の血漿中の代謝産物をガスクロマトグラフィー質量分析^{注7}で網羅的に解析しました。

その結果、産後うつ症状を示す母親は、その兆候のない母親と比較して、妊娠中後期から産後1ヶ月時点までに血漿中の「クエン酸回路」に関連する代謝産物のプロファイルが異なっていました。さらに、機械学習を用いて、妊娠中後期における血漿中の代謝産物のプロファイルから産後うつ症状の予測を行ったところ、シトシン^{注8}の減少およびエリトルロース^{注9}の増加が産後うつ症状を予測するリスク因子として同定されました。

本研究結果成果より、妊娠中後期の代謝異常が産後うつ病の発症と関連する可能性が示唆されました。この知見は、妊産婦の個体差に応じた産後うつ病の予防やケアを行う個別化予防に繋がることが期待されます。また今後、各々の代謝物と精神状態との関係性を明らかにすることで、産後うつ病の病態の理解に繋がられる可能性があります。

本研究成果は、2022年11月24日付で*iScience*のオンライン版で公開されました。

【研究内容】

産後うつ状態は、産後 1 ヶ月程度から現れる抑うつ状態です。2020 年時点で国内約 14.3% の母親がうつ状態にあることが報告されています。未治療のまま放置すると重篤なうつ病、乳児虐待、自殺などに繋がり深刻な社会問題のひとつと言えます。産後うつ病では、妊娠から出産に至る生活習慣、環境、心身状態の変化に関連した様々な代謝産物の変動が生じていることが想定されます。近年、体内の数十から数百の代謝産物を網羅的に解析するメタボローム解析が、様々な疾患の診断バイオマーカー^{注10}の特定や病態の理解、および治療法の開発に繋がっています。

今回、東北大学大学院医学系研究科の兪志前(ゆ しぜん)講師、富田博秋(とみた ひろあき)教授らは、東北メディカル・メガバンク計画による三世代コホート調査に参加した妊産婦のうち、顕著に産後うつ症状を呈する 250 人とこれらの人と年齢、妊娠週数をマッチさせた抑うつ兆候のない対照となる妊産婦 250 人を対象に産後うつ症状に関連するメタボローム解析を行いました。これらの妊産婦から妊娠中後期および産後 1 ヶ月に収集された血漿検体についてガスクロマトグラフィー質量分析を用いて 170 個の代謝産物の発現変動を網羅的に解析しました(図 1)。

その結果、対照となる妊産婦では妊娠中に比べて、産後 131 の代謝物が増加していたのに対し、3 個の代謝物が減少し、産後うつ症状を呈した妊産婦では産後 121 の代謝物が増加し、10 個の代謝物が減少していました。これらのことから、産後うつ症状の如何によらず、血中の代謝物は産後に著しく増加することを見出しました。代謝物が産後に顕著に増加することは、妊娠中に母体中の血液量が増加しているものが産後、妊娠前のレベルに回復することを反映していると考えられます。これらの代謝物の中で、妊娠中から産後にかけて全く変動していないアミノ酸や糖質の一群を見出しました。これらは母親と胎児の健康を維持するために必要なものと推測されます。

一方、対照の妊産婦と産後うつ症状を呈した妊産婦との間で、妊娠中から産後にかけての血漿中の代謝物を比較したところ、産後うつ症状を呈する妊産婦は対照の妊産婦と比べて、37 個の代謝物が妊娠中から産後にかけて異なる変動を示していました。これらの 37 の代謝物には、エネルギー産生に関与する「クエン酸経路」に関連する代謝物が有意に多く含まれ、相互に発現が相関していました。さらに、37 個の代謝物を用いて機械学習で産後うつ症状を予測するアルゴリズムを構築し、妊娠中におけるシトシンが低いこと、およびエリトルロスが高いことが産後うつ症状の予測に貢献していました(図 1)。

結論:本研究は、世界に先駆けて産後うつ症状に焦点をあてて妊産婦の血漿メタボロームを大規模に解析したものです。妊娠中後期から産後 1 ヶ月にかけての代謝物の変動パターンを示すと共に、産後うつ症状を呈する妊産婦さんに特徴的な代謝物の変動パターンを突き止めました。本研究成果は、産後うつ病の客観的評価法や予防法の開発に大きく貢献するだけでなく、産後うつ病の病態解明や見出した代謝物をタ

ターゲットとした食品・薬品開発に寄与することが期待されます。

支援:本研究は、国立研究開発法人・日本医療研究開発機構に採択された研究課題「栄養・生活習慣・炎症に着目したうつ病の発症要因解明と個別化医療技術開発」の一環として、ToMMo・元池育子准教授・小柴生造教授、帝京大学・三枝大輔准教授によるGC-MS解析の支援を受けて行われました。本研究は、文部科学省研究費補助金(24116007 and 20K07962)、日本医療研究開発機構(AMED)(20dm0107099h0005, JP19dm0107099, JP18ek0109183, JP17km0105001, JP21tm0124005, JP16km0405001, JP16km0405203, and JP22zf0127001)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 血漿メタボローム:血液から血球成分を取り除いた液性成分に含む代謝産物の総称。
- 注2. 産後うつ:産後1ヶ月前後を中心に現れるうつ様状態。
- 注3. クエン酸経路:エネルギー産生に中心的な役割を果す生化学的代謝経路。アミノ酸、尿素、糖など多くの代謝経路に関与している。
- 注4. 機械学習:データをコンピュータで一定のアルゴリズム(形式)に従って学習させ、ものごとを判断・分別・予測する方法。
- 注5. 東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo):東日本大震災からの復興事業として平成24年度から始められ、被災地の健康復興と、個別化予防・医療の実現を目指している。東日本大震災被災地を中心とした合計15万人規模の地域住民コホート調査および三世代コホート調査を実施し、収集した試料・情報を整備している。
- 注6. コホート調査:一定の集団を対象に長期に渡って生活習慣と疾患の発症について調査することで、生活習慣または特定の事象の暴露と疾患発症リスクとの関係を解析するための分析疫学の一手法。
- 注7. ガスクロマトグラフィー質量分析:主に有機化合物の定性・定量を行う分析装置。
- 注8. シトシン:DNAやRNAといった核酸を構成する塩基分子のひとつ。
- 注9. エリトルロース:ブドウ糖の分解産物で、4つの炭素原子を含む単糖の一種。
- 注10. バイオマーカー:病気の予測・発症・進行・治療効果を反映する生体内分子。

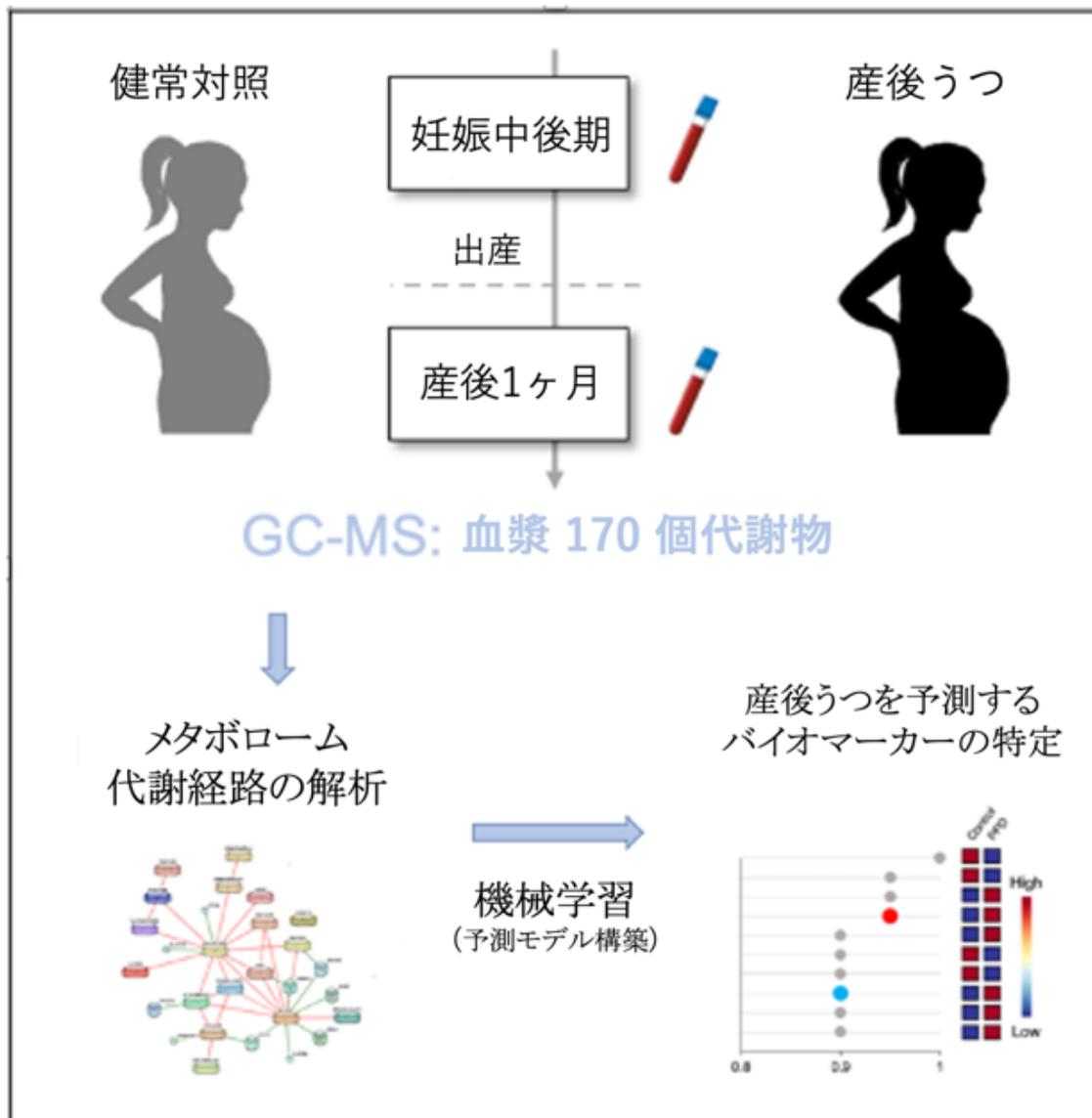


図 1. 妊娠中後期と産後 1 ヶ月の血漿メタボロームと産後うつ症状との関連の検証
 抑うつ兆候のない対照となる妊産婦、および産後うつ症状を呈する妊産婦の妊娠中後期および産後 1 ヶ月の血漿メタボロームを GC-MS (ガスクロマトグラフィー質量分析) で解析しました。対照となる妊産婦に比べ、産後うつ症状を呈する妊産婦において、妊娠中から産後にかけて異なるパターンを呈するメタボロームの変動を特定しました。さらに、機械学習を用いて血漿中の代謝物を用いた産後うつ症状の予測を行い、予測への貢献が大きい血漿中の代謝物を特定しました。

【論文題目】

Title: Plasma metabolic disturbances during pregnancy and postpartum in women with depression

Authors: Zhiqian Yu, Naomi Matsukawa, Daisuke Saigusa, Ikuko N. Motoike, Chiaki Ono, Yasunobu Okamura, Tomomi Onuma, Yuta Takahashi, Mai Sakai, Hisaaki Kudo, Taku Obara, Keiko Murakami, Matusyuki Shirota, Saya Kikuchi, Natsuko Kobayashi, Yoshie Kikuchi, Junichi Sugawara, Naoko Minegishi, Soichi Ogishima, Kengo Kinoshita, Masayuki Yamamoto, Nobuo Yaegashi, Shinichi Kuriyama, Seizo Koshihara, Hiroaki Tomita.

タイトル: 産後うつ発症に関連する血漿メタボロームの発現変動

著者名: 兪 志前, 松川 直美, 三枝 大輔, 元池 育子, 小野 千晶, 岡村 容伸, 大沼 ともみ, 高橋 雄太, 坂井 舞, 工藤 久智, 小原 拓, 村上 慶子, 城田 松之, 菊地 紗耶, 小林 奈津子, 菊地 淑恵, 菅原 準一, 峯岸 直子, 荻島 創一, 木下 賢吾, 山本 雅之, 八重樫 伸生, 栗山 進一, 小柴 生造, 富田 博秋.

掲載誌名: *iScience*

DOI: 10.1016/j.isci.2022.105666

【研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野 講師 兪 志前

東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野 教授 富田 博秋

研究室 <https://www.psy.med.tohoku.ac.jp/>

研究者: <https://researchmap.jp/yuzhiqian>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

講師 兪 志前(ゆ しぜん)

電話番号: 022-717-7261

Eメール: yu_zhiqian@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科広報室

電話番号: 022-717-8032

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp