

# 大うつ病性障害に対するエクソソームの有効性と安全性の検討

丹羽亮平<sup>1)</sup>, 加藤晃司<sup>2)</sup>

## 要旨

目的：本研究の目的は当院精神科外来を受診した大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder: MDD) の患者に対するエクソソームの有効性と安全性について検討することである。

方法：2023年9月から2024年6月の期間に当院精神科外来を受診しMDDと診断されエクソソームを投与された7名の患者の中で3ヵ月以上治療継続した5名の患者を対象とした。治療の評価スケールとして、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D)、Montgomery Asberg Depression Rating Scale 日本語版 (MADRS-J) を使用した。

結果：HAM-Dは $40.4 \pm 4.8$  (治療開始時) から $12.4 \pm 6.5$  (評価期間終了時) に著しく減少した ( $P=0.0013$ )。MADRS-Jは $37.2 \pm 7.1$  (治療開始時) から $11.4 \pm 6.3$  (評価期間終了時) に著しく減少した ( $P=0.0018$ )。

結論：エクソソームはMDDに対して有効であり、安全性も高い可能性がある。本研究は日本で最初のpilot studyであり、今後は症例の蓄積、さらには大規模な二重盲検比較対象試験が必要である。

## Key words

exosome, treatment, depression

## はじめに

大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder: MDD) は、全世界で約2億6,400万人が影響を受ける深刻な精神障害であり、個人の生活の質に重大な影響を及ぼすとともに、自殺のリスクを高めることが知られている<sup>1, 2)</sup>。この疾患は、心理的、社会的、経済的な負担を伴い、治療が困難な場合が多いため、新たな治療法の開発が

求められている<sup>3)</sup>。従来のMDD治療法には、抗うつ薬や認知行動療法が含まれるが、これらの治療法は全ての患者に効果があるわけではなく、治療効果の発現までに時間がかかることが多い<sup>4, 5)</sup>。このため、迅速かつ効果的な治療法の開発は、MDD治療の大きな課題となっている<sup>6)</sup>。

エクソソームは、細胞から放出されるナノスケールの小胞であり、タンパク質、リピッド、RNAなどの生体分子を運搬する役割を持ち、細

2024年7月10日受理

NIWA Ryouhei, KATO Koji: Exosome in the treatment of MDD

1) 医療法人永朋会 名駅さこうメンタルクリニック：〒451-0052 愛知県名古屋市西区栄生 2-7-5

2) 医療法人永朋会 和光医院

胞間の情報伝達に重要な役割を果たしている<sup>7)</sup>。近年、エクソソームがアルツハイマー型認知症、パーキンソン病など多くの疾患の治療および診断ツールとして注目されており、MDDに対する有効性も報告されている<sup>8,9)</sup>。しかし本邦においては、MDD患者を対象としたエクソソームの有効性や安全性について検討した研究は行われていない。

今回筆者らは、当院精神科外来を受診しMDDと診断されエクソソームを投与された7名の患者（連続サンプル）の中で3ヵ月以上治療を継続した5名の患者を対象として、その有効性と安全性について後方視的に調査を行った。

## 1. 方法

### 1) 対象

本研究は当院精神科外来を受診したMDDの患者を対象として医療機関連携の下、エクソソームとして研究用試薬（M2P-Exosome<sup>TM</sup>）を用いた後方視的研究を行った。2023年9月から2024年6月の期間に当院精神科外来を受診となりMDDと診断されエクソソームを投与された患者は7名（連続サンプル）であった。7名中、2名はエクソソーム投与を1度しか行わなかったため対象患者から除外し、残りの5名を対象とした。併用する抗精神薬の選択は患者を担当した各医師の判断によって決定された。治療開始時をベースラインとし、治療開始から3ヵ月後をエンドポイントとした。筆者らは後方視的にカルテから患者データを調査し、性別、年齢、精神疾患はDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)<sup>13)</sup>におけるI軸疾患、II軸疾患を標的としている、エクソソームの治療回数、治療期間、治療前と評価期間終了時のハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D）<sup>10)</sup>、Montgomery Asberg Depression Rating Scale日本語版（MADRS-J）<sup>11)</sup>、Global Assessment of Functioning Scale (GAF)<sup>12)</sup>、副作用、などの解析を行った。

### 2) 評価

診断はDSM-Vの診断基準に基づき行っている。患者の治療の評価スケールとしてHAM-D、MADRS-J、GAFを使用した。HAM-D、MADRS-J、GAFのスコアを治療開始時と評価期間終了時で評価した。

なお、バイタル測定（血圧、脈拍、体温）、採血は治療開始時と評価期間終了時に行っている。

### 3) 統計解析

Continuous variablesは平均値とSD値で表した。HAM-D、MADRS-J、GAFの治療開始時と評価期間終了時の差はt検定を使用し解析した。本研究の解析では、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。解析にはSPSS version 18.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)を使用した。

### 4) 倫理

上述したように本研究は患者データを後方視的に解析しており、データ使用に関して本人より書面にて同意を得ている。

## 2. 結果

### 1) 患者背景

対象患者の平均年齢は $32.0 \pm 12.1$ 歳（mean  $\pm$  SD）であり、性別は男性4名、女性1名であった。身体疾患の合併は2名であった。また、抗うつ薬を投与されていたのは5名（100.0%）であった。

### 2) 薬剤投与と治療効果

エクソソームの平均投与回数は $5.8 \pm 0.4$ 、平均投与期間は $93.6 \pm 40.1$ であった（表1）。HAM-Dは $40.4 \pm 4.8$ （治療開始時）から $12.4 \pm 6.5$ （評価期間終了時）に著しく減少した（ $P = 0.0013$ ）。MADRS-Jは $37.2 \pm 7.1$ （治療開始時）から $11.4 \pm 6.3$ （評価期間終了時）に著しく減少した（ $P = 0.0018$ ）。GAFは $45.0 \pm 7.0$ （治療開始時）から $69.6 \pm 11.3$ （評価期間終了時）に著しく改善した（ $P = 0.003$ ）。

表1 エクソソーム投与群の投与回数, 投与期間, HAM-D スコア, MADRAS-J スコア, GAF スコアの変化

	mean (SD)	P
平均投与回数 (回)	5.8 (0.4)	
平均期間 (日)	93.6 (40.1)	
HAM-D スコア		
治療開始時	40.4 (4.8)	
評価期間終了時	12.4 (6.5) *	0.0013
MADRAS-J スコア		
治療開始時	37.2 (7.1)	
評価期間終了時	11.4 (6.3) *	0.0018
GAF スコア		
治療開始時	45.0 (7.0)	
評価期間終了時	69.6 (11.3) *	0.003

SD: standerd deviation

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale

MADRAS-J: Montgomery Asberg Depression Rating Scale 日本語版

GAF: Global Assessment of Functioning Scale

\*P<0.05, versus 治療開始時

### 3) 安全性

すべての対象患者においてエクソソーム投与中に重篤な副作用は認められなかった。実際に認められた副作用としては、傾眠1名(20.0%)のみであった。またエクソソームの副作用により治療を中断した患者はいなかった。そして、採血データ、バイタル(血圧, 脈拍, 体温)において異常は認められなかった。

### 3. 考察

今回我々は当院精神科外来を受診した患者の中でMDDと診断されエクソソームを投与した患者を対象とし、エクソソームの有効性と安全性について検討した。これまでに本邦においてMDDに対するエクソソームの有効性や安全性の報告は認められていない。

エクソソームは、細胞から放出されるナノスケールの小胞であり、タンパク質, リピッド, RNAなどの生体分子を運搬する。これにより、細胞間の情報伝達に重要な役割を果たす。エク

ソソームの作用として、神経修復と保護, 抗炎症効果, シナプス可塑性の向上が報告されている<sup>7-9)</sup>。まず、エクソソームは神経成長因子や抗炎症因子を運搬することにより、神経細胞の修復を促進し神経保護作用を発揮する。これにより、うつ症状の改善が期待される<sup>14)</sup>。次に、エクソソームは抗炎症性サイトカインを含み、炎症を抑制することで脳内の炎症反応を軽減する。慢性炎症がうつ症状の一因とされているため、この抗炎症効果は重要な役割を果たすと考えられている<sup>15)</sup>。最後に、エクソソームはシナプスの形成を促進し、神経回路の再編成を助けることで、学習や記憶機能を改善する。これにより、うつ病患者の認知機能の改善する可能性がある<sup>16)</sup>。

本研究において、エクソソーム投与によりHAM-Dは40.4±4.8(治療開始時)から12.4±6.5(評価期間終了時)に著しく減少した(P=0.0013)。そしてMADRAS-Jは37.2±7.1(治療開始時)から11.4±6.3(評価期間終了時)に

著しく減少した (P=0.0018)。また副作用に関して本研究では、傾眠1名 (20.0%) のみ副作用を認めた。しかし重篤な副作用の出現は認めなかった。また副作用出現による治療中止もなかった。

最後に本研究の限界について考察する。本症例の限界として、サンプルサイズが小さいこと、無作為化されておらず対照群がないこと、後方視的な研究であること、などが挙げられる。

## 結 語

本研究は当院精神科受診した外来患者の中でMDDと診断されエクソソームを投与した患者を対象としてエクソソームの安全性と有効性を検討した最初の pilot study である。その結果、すべての患者においてHAM-D スコア、MADRAS-J スコア、GAF スコアの改善が認められた。そして、20.0% の患者に副作用が出現したが、重篤な副作用は認めなかった。MDD の治療には薬物療法が重要だが、副作用のため使用できない、もしくは十分量まで増量できないことも多い。エクソソームは副作用が少ないため、MDD に対しては安全性の面からも有効性が高い可能性があると考えられる。今後MDD に対するエクソソームの有効性を証明するためには、症例の蓄積、さらには大規模な二重盲検比較対象試験が必要である。

## 文 献

- 1) World Health Organization: Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. World Health Organization, 2017.
- 2) Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C et al: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392: 1789-1858, 2018.
- 3) Murray CJ, Vos T, Lozano R et al: Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380: 2197-2223, 2012.
- 4) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al: Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Controlled Clinical Trials* 25: 119-142, 2004.
- 5) Cuijpers P, van Straten A, Andersson G: Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of consulting and clinical psychology* 76: 909, 2008.
- 6) Kessler RC, Berglund P, Demler O et al: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289: 3095-3105, 2003.
- 7) Valadi H, Ekström K, Bossios A et al: Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature cell biology* 9: 654-659, 2007.
- 8) Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z et al: Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *Journal of extracellular vesicles* 4: 27066, 2015.
- 9) Gould SJ, Raposo G: As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *Journal of extracellular vesicles* 2: 20389, 2013.
- 10) Hamilton M: A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23: 56-62, 1960.
- 11) Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry* 134: 382-389, 1979.
- 12) Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL et al: The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry* 33: 766-771, 1976.
- 13) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Pub, 2013.
- 14) Xin L, Hong Z, Chen X et al: Neuroprotective effects of exosomes in CNS diseases: role of microglia. *Cell & Bioscience* 9: 2, 2019.
- 15) Rajendran L, Bali R, Barr MM et al: Emerging roles of extracellular vesicles in the nervous system. *The Journal of Neuroscience* 34: 15482-15489, 2014.
- 16) Schneider A, Simons M: Exosomes: vesicular carriers for intercellular communication in neurodegenerative disorders. *Cellular and Molecular Life Sciences* 70: 3665-3683, 2013.