

第 103 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

脳由来神経栄養因子遺伝子多型とストレス脆弱性

功 刀 浩 (国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部)

はじめに

近年、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) は、種々の精神・神経疾患の病態生理や向精神薬の作用機序における鍵分子の1つとして注目されている。BDNFは、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) やニューロトロフィン3, ニューロトロフィン4/5などと共にニューロトロフィン・ファミリーに属する神経栄養因子の1つである。これらの神経栄養因子は、中枢神経系の成長、分化、維持、可塑性などにおいて重要な役割を果たしている。ニューロトロフィンは図1のように、それぞれが特異的な高親和性受容体 (TrkA,

TrkB, TrkC) をもつと同時に、全てのニューロトロフィンに共通の低親和性受容体 p75 がある。興味深いことに、Trk 受容体はチロシンキナーゼ・ドメインをもち上記のような細胞栄養作用をもつが、p75 は腫瘍壊死因子スーパーファミリーに属し、death domain を所有し、アポトーシスなどにおいて重要な働きをなすとされる。さらに、ニューロトロフィンは前駆体タンパクからプロセシングを受けて成熟タンパクとなるが、この前駆体タンパクは、p75 に対する親和性が高い (図1)。つまり、BDNF はプロセシングや受容体への親和性によって相反する作用をもたらすいわば“諸刃の刃”である。

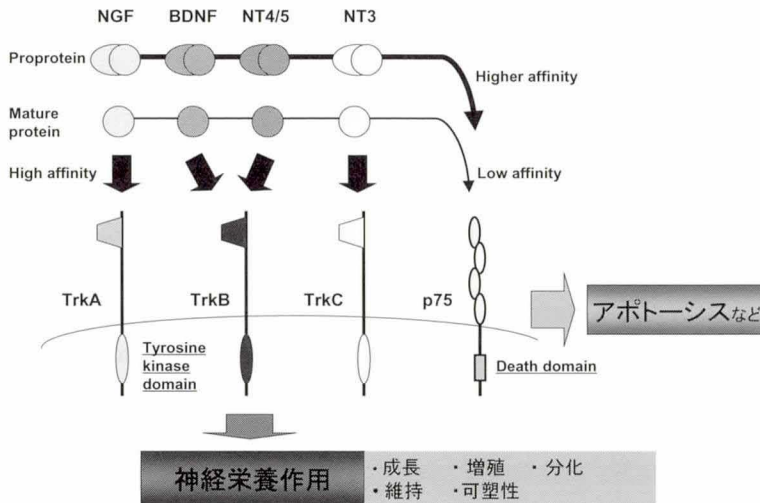


図1 ニューロトロフィンと受容体

BDNF と精神疾患

BDNF が統合失調症や気分障害などの機能的な精神疾患において重要な働きをしていることに関しては、患者死後脳や血中濃度に関する所見、統合失調症や気分障害の動物モデルにおける発現変化、向精神薬による発現の変化など、種々の点からのエビデンスが集まっている。

統合失調症死後脳における発現変化を報告したのは、新潟大学の Takahashi ら²²⁾ がおそらく最初であり、統合失調症患者死後脳では、前帯状回や海馬では BDNF の発現は上昇しているが、前頭前野では低下しており、TrkB の発現は海馬でも前頭前野でも低下していたと報告している。その後の報告では、前頭前野における BDNF と TrkB の発現低下はかなり一致した所見であり^{8,25)}、海馬については低下しているという報告もある¹²⁾。統合失調症患者における BDNF の血中濃度に関する報告も新潟大によるものがおそらく最初であり、統合失調症患者（服薬中）はコントロールと比較して、BDNF 濃度が低下していると報告した²⁴⁾。その後の研究では低下しているという報告と有意差を認めなかったという報告があり一定しないが、BDNF が上昇していたという報告はない。なお、BDNF は血小板中に多く含まれていることもあり、血中濃度がどの程度脳内の BDNF 濃度を反映しているかについてはよくわかっていない。

統合失調症の動物モデルでは、例えば、ラット出生直後の腹側海馬障害モデル¹⁷⁾では、前頭前野や海馬歯状回において BDNF レベルの低下が見られ、妊娠ラットにストレスを加えて作製したモデル（仔ラット）では、前頭前野や線条体において BDNF の発現が低下していた⁶⁾。

抗精神病薬による BDNF の発現の変化も多数研究されており、結果は必ずしも一致していないが、ハロペリドールや高用量のリスペリドンでは海馬の BDNF mRNA を低下させるが³⁾、クエチアピンやオランザピンなどの非定型的抗精神病薬では、BDNF の mRNA を増加させるなど^{20,21)}、D₂ 受容体への結合が強い薬物は低下させる傾向、5-

HT_{2a} 受容体への結合が強いものは増加させる傾向がある可能性がある。

気分障害についての詳細は省くが、うつ病で自殺した者の死後脳では海馬において BDNF が減少しており、未服薬のうつ病患者では血中 BDNF 濃度が低下し、抗うつ薬の投与によって濃度が上昇に転じるという報告が多い⁴⁾。動物実験では、拘束ストレスなどの慢性的ストレス負荷やグルココルチコイドの投与によって BDNF が減少し、副腎摘除によってグルココルチコイドの産生を抑えると、BDNF は増加するという結果が多い⁴⁾。なお、著者らは抗うつ薬は BDNF の発現を増加させるだけでなく、BDNF の機能を増強させる作用をもつことを最近報告した²⁶⁾。

以上のように、BDNF の機能異常が統合失調症などの精神疾患の病態や治療において重要である可能性を示唆するエビデンスが増えているが、BDNF にはいくつかの遺伝子多型が報告されており、それに基づく機能異常が精神疾患の発病脆弱性、ストレス脆弱性に関与している可能性がある。

BDNF の遺伝子多型と統合失調症

図 2 に示すように BDNF には 3 つのよく知られた遺伝子多型があり、精神・神経疾患との関連研究が多数なされている。1 つは、アミノ酸置換 (Val66Met) を伴う一塩基多型であり、これはヒト BDNF 遺伝子が最初にクローニングされた際に塩基配列の違いがあったことから、多型の存在が推定されていた。著者らが最初に BDNF 遺伝子の多型スクリーニングを行い、その多型の存在を確認し統合失調症との関連を調べたが、有意な関連は認められなかった¹⁸⁾。しかし、このアミノ酸置換は遺伝子機能を変化させることが明らかにされ、Met 型は Val 型に比べて脱分極によって誘導される BDNF の放出が低下することや、ニューロン内での分泌顆粒への移動が障害されていること、ヒトで Met 型をもっている者は、そうでない者と比べて海馬の活性化が低下しており、エピソード記憶の成績が低いことなどが報告され

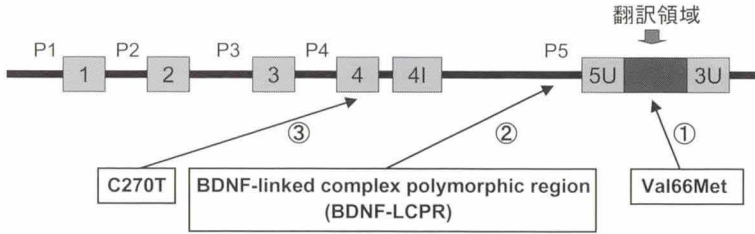


図2 BDNF 遺伝子構造と遺伝子多型
遺伝子構造は Aoyama ら²⁾ による。

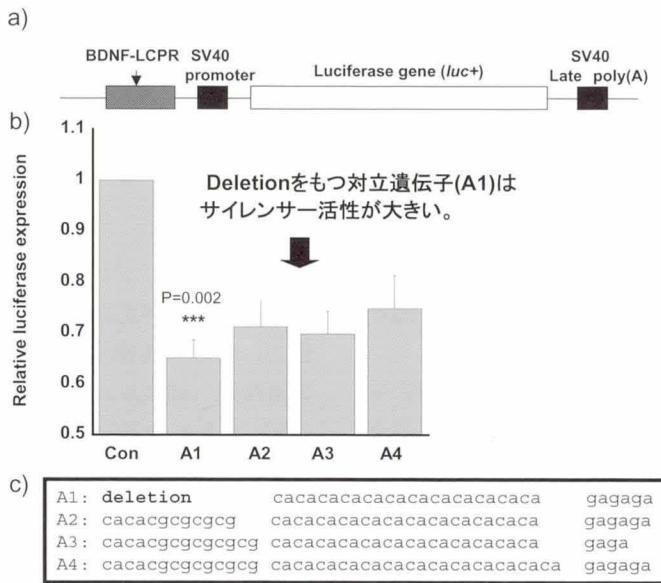


図3 BDNF-LCPR の主要な対立遺伝子と転写活性 (文献 19) より)

た⁵⁾。その後、多数の関連研究がなされたが、最近のメタアナリシスの結果では、統合失調症との関連を否定するものが多く、例えば、2955人の統合失調症患者と4035人のコントロールをプールしたメタアナリシスでは、オッズ比は丁度1.00で、有意な関連はなかった ($P=0.944$)¹¹⁾。

2つめの多型は、翻訳領域を含むエクソン5の5'上流にあるマイクロサテライト多型である。この多型は、当初、2塩基繰り返し配列と報告されていたが、われわれの詳細な解析の結果、3種類の2塩基繰り返し配列がタンデムにつながって

おり、欠失/挿入なども存在する極めて複雑な多型であることが明らかになり、BDNF-linked complex polymorphic region (BDNF-LCPR) と命名した¹⁹⁾。さらに対立遺伝子によって転写活性が異なる可能性が示唆され (図3)、低活性と関連する対立遺伝子は双極性障害のリスクを高めることを見出した¹⁹⁾。次に、この多型と統合失調症との関連を調べたところ、低活性と関連すると推定される“del型”対立遺伝子が統合失調症のリスクを高める可能性を示唆する結果を得た¹⁰⁾。これらの結果は、BDNF-LCPRが転写活性に影

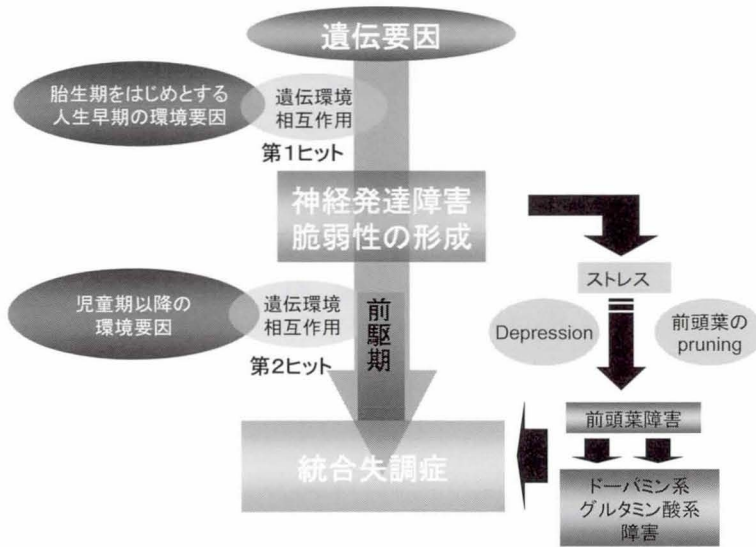


図4 統合失調症の発病スキーマ

響を与えることにより、双極性障害や統合失調症のリスクを高める可能性を示唆する。

3つめの多型は、非翻訳領域にあるC270T多型であり、著者らが最初に見出し、アルツハイマー病や統合失調症との関連を報告した^{16,18)}。この多型と統合失調症との関連についても多数の追試がなされており、ごく最近のメタアナリシスによれば、T型対立遺伝子は統合失調症のリスクを高めることが示唆されている(オッズ比1.63 95%信頼区間1.01-2.65)²⁷⁾。この多型がBDNFの機能に対して影響があるかどうかは不明であるが、Agartzら¹⁾は、MRIによる脳構造体積との関連を解析し尾状核の体積と関連すると述べている。また、細胞体から伸展する dendrite 数に影響するのではないかという知見が学会発表レベルでなされている。

統合失調症の発病スキーマと BDNF 遺伝子多型の関与

上述のようなBDNFの遺伝子多型が、統合失調症のストレス脆弱性にどのように関与するかについて考察してみたい。統合失調症の主な成因仮

説には、ドーパミン仮説、グルタミン酸機能低下仮説、神経発達障害仮説、刈り込み(pruning)異常仮説(神経ネットワーク異常仮説)などがあるが、これらを総合的に説明するものとして図4のような発病スキーマを提示する。このスキーマでは、統合失調症の発病を2段階(2ヒット)でとらえる。すなわち、胎生期を含めた人生早期においては低出生体重¹³⁾やインフルエンザなどへのウイルス感染¹⁴⁾、低酸素などの産科合併症¹⁵⁾を含む環境要因と遺伝的要因との相互作用によって、ストレス脆弱性が形成される(第1ヒット)。そのストレス脆弱性によって、児童期以降にストレスを受けやすくなる、あるいは通常はストレスとにならないような出来事が慢性的なストレスとなり、うつ状態を伴う前駆期に至る。なお、最近、統合失調症の前駆症状の研究が進んでおり、統合失調症患者の殆どは幻覚妄想状態になる3~4年前から抑うつ症状や陰性症状・不安症状が出現することが明らかにされている⁷⁾。この時期では、思春期/青年期の大きなホルモン環境の変化とともにおそらく視床下部-下垂体-副腎系のストレスホルモン(グルココルチコイド)の過剰などによる脳

内の変化が生じており、それが前頭葉の刈り込み (pruning) が完成する時期に重なる。ストレスホルモンなどの脳内変化は遺伝要因との相互作用によって、前頭葉を中心とした神経ネットワークの過剰な脱落などの傷害を与えると考えられる (第2ヒット)。これは、統合失調症を発症したものでは、青年期における前頭葉などの皮質体積の減少が大きいというMRIによる観察²³⁾によって裏付けられる。ここではメカニズムに関しては省くが、こうした前頭葉を中心とした脳の障害が、ドーパミン系やグルタミン酸系の機能異常をもたらす。

BDNFの遺伝子多型による機能異常は、第1ヒット、第2ヒットの両者に関与すると思われる。すなわち、人生早期の第1ヒットでは、低酸素などの環境リスク下で神経栄養作用をもつBDNFの機能異常があれば、受ける脳の障害がより大きくなると考えられる。また、第2ヒットのストレスを受ける時期でも、BDNFの機能異常があれば、神経ネットワークの脱落がより大きくなると考えられる。統合失調症の発症には上述のように思春期/青年期における慢性ストレスやうつ状態が重要な役割を果たす可能性を考慮すれば、BDNFが統合失調症と気分障害という異種の病気の鍵分子となる点は矛盾なのではなく、むしろ重要なポイントであるといえるだろう。

おわりに

いうまでもなく、統合失調症の遺伝-環境相互作用における遺伝要因は、BDNFだけではない。また、BDNFの遺伝子多型はストレス脆弱性や発病のリスクをある程度高めるだけであり、決定的なものではない。ニューロトロフィン関連でも、BDNF以外にニューロトロフィン3の遺伝子多型⁹⁾などが関連する可能性があるし、そのほか、例えばDISC1やdysbindinのように統合失調症のリスクを高めるものとして有力な種々の遺伝子がある。しかし、BDNFに関する所見は、遺伝子関連解析だけでなく、死後脳、血中濃度、動物モデルなどさまざまな観点から精神神経疾患にお

ける鍵分子であることを示唆する所見が集積している。したがって、この分子を1つの鍵分子として統合失調症の病態の解明や新たな治療法の開発を行うことは極めて有効かつ重要な戦略であろう。

文 献

- 1) Agartz, I., Sedvall, G.C., Terenius, L., et al.: BDNF gene variants and brain morphology in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141; 513-523, 2006
- 2) Aoyama, M., Asai, K., Shishikura, T., et al.: Human neuroblastomas with unfavorable biologies express high levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and a variety of its variants. *Cancer Lett*, 164; 51-60, 2001
- 3) Chlan-Fourney, J., Ashe, P., Nylen, K., et al.: Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res*, 954; 11-20, 2002
- 4) Duman, R.S., Monteggia, L.M.: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*, 59; 1116-1127, 2006
- 5) Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., et al.: The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112; 257-269, 2003
- 6) Fumagalli, F., Bedogni, F., Perez, J., et al.: Corticostriatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress. *Eur J Neurosci*, 20; 1348-1354, 2004
- 7) Hafner, H., Maurer, K., Trendler, G., et al.: Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophrenia Res*, 77; 11-24, 2005
- 8) Hashimoto, T., Bergen, S.E., Nguyen, Q.L., et al.: Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *J Neurosci*, 25; 372-383, 2005
- 9) Hattori, M., Kunugi, H., Akahane, A., et al.: Novel polymorphisms in the promoter region of the neurotrophin-3 gene and their associations with schizo-

phrenia. *Am J Med Genet*, 114 ; 304-309, 2002

10) Iijima, Y., Okada, T., Hashimoto, R., et al. : An association study of schizophrenia with complex polymorphic region in the BDNF gene. *Am J Med Genet*, 141B ; 744, 2006

11) Kanazawa, T., Glatt, S.J., Kia-Keating, B., et al. : Meta-analysis reveals no association of the Val 66 Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 17 ; 165-170, 2007

12) Knable, M.B., Barci, B.M., Webster, M.J., et al. : Stanley Neuropathology Consortium. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness : postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol Psychiatry*, 9 ; 609-620, 2004

13) Kunugi, H., Nanko, S., Murray, R.M., et al. : Obstetric complications and schizophrenia : prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *Br J Psychiatry Suppl*, 40 ; 25-29, 2001

14) Kunugi, H., Nanko, S., Takei, N., et al. : Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry*, 152 ; 450-452, 1995

15) Kunugi, H., Nanko, S., Takei, N., et al. : Perinatal complications and schizophrenia. Data from the Maternal and Child Health Handbook in Japan. *J Nerv Ment Dis*, 184 ; 542-546, 1996

16) Kunugi, H., Ueki, A., Otsuka, M., et al. : A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 6 ; 83-86, 2001

17) Lipska, B.K., Khaing, Z.Z., Weickert, C., et al. : BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex : effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci*, 14 ; 135-144, 2001

18) Nanko, S., Kunugi, H., Hirasawa, H., et al. : Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia : polymorphism screening and association analysis. *Schizophr Res*, 62 ; 281-283, 2003

19) Okada, T., Hashimoto, R., Numakawa, T., et al. : A complex polymorphic region in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene confers susceptibility to bipolar disorder and affects transcriptional activity. *Mol Psychiatry*, 11 ; 695-703, 2006

20) Parikh, V., Khan, M.M., Mahadik, S.P., et al. : Olanzapine counteracts reduction of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors in rat hippocampus produced by haloperidol. *Neurosci Lett*, 356 ; 135-139, 2004

21) Park, S.W., Lee, S.K., Kim, J.M., et al. : Effects of quetiapine on the brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus and neocortex of rats. *Neurosci Lett*, 402 ; 25-29, 2006

22) Takahashi, M., Shirakawa, O., Toyooka, K., et al. : Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*, 5 ; 293-300, 2000

23) Thompson, P.M., Vidal, C., Giedd, J., et al. : Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 ; 11650-11655, 2001

24) Toyooka, Asama, K., Watanabe, Y., et al. : Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 110 ; 249-257, 2002

25) Weickert, C.S., Ligons, D.L., Romanczyk, T., et al. : Weinberger, D.R., Kleinman, J.E. Reductions in neurotrophin receptor mRNAs in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 10 ; 637-650, 2005

26) Yagasaki, Y., Numakawa, T., Kumamaru, E., et al. : Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *J Biol Chem*, 281 ; 12941-12949, 2006

27) Zintzaras, E. : Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and schizophrenia : a meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 17 ; 69-67, 2007