

特集 気分障害の生物学的理解の最前線

神経栄養因子 BDNF 仮説の検証

吉村 玲児, 杉田 篤子, 堀 輝, 中野 和歌子, 林 健司,
香月 あすか, 上田 展久, 中村 純

1. BDNF の産生と分泌

脳由来神経因子 (BDNF) はニューロン, グリア, マイクログリア, アストロサイトなどで, プレプロ BDNF からフルリンによりプロ BDNF となり, プラスミンにより成熟型 BDNF に変換される. この成熟型 BDNF は TrkB 受容体に結合することで長期増強 (long-term potentiation) を生じさせ, 神経新生や神経発達に関与する. 逆に, 前駆体であるプロ BDNF はそれ自体のまま樹状突起から分泌され P75NTR 受容体に結合することで長期抑制 (long-term depression) を引き起こして神経のアポトーシスを惹起すると考えられている. しかし, 細胞外に分泌されたプロ BDNF の半減期は非常に短いことも知られている¹⁾.

最近 Tognoli ら¹⁵⁾ は, シーバスを用いた実験でストレス付加がプロ BDNF の蛋白レベルを増加させ, 成熟型 BDNF の蛋白レベルを低下させることを報告している.

2. うつ病の神経細胞新生仮説

古典的モノアミン仮説では, うつ病では脳内のモノアミン量が減少しており, 抗うつ薬はその減少したモノアミン量を回復させることで抑うつ状態を改善すると考えられている. しかし, 抗うつ薬による脳内モノアミン量の増加は数時間で生じるのに対して, 抑うつ状態の改善には少なくとも 4~8 週間以上を要する. このタイムラグを古典的モノアミン仮説では説明できない. その後, う

つ病での脳内モノアミン減少により後シナプス受容体がアップレギュレーションしており, 抗うつ薬の作用はこのアップレギュレーションした受容体をダウンレギュレーションさせるダウンレギュレーション仮説も提唱されたが受容体をダウンレギュレーションさせない抗うつ薬もあり, ダウンレギュレーション仮説も抗うつ薬の作用をすべて説明することはできない¹⁷⁾.

近年注目されている神経可塑性仮説は, ストレスへの暴露が (コルチゾール分泌の促進を介して) BDNF をはじめとする神経栄養因子の産生を減少させ海馬の CA1, CA3, 顆粒細胞層での神経細胞新生を減少させ, 抗うつ薬, 電気けいれん療法および経頭蓋的磁気刺激療法が低下した BDNF を回復させるというものである. 実際 McKinnon ら⁹⁾ の MRI で海馬体積を測定した研究のメタ解析結果では, うつ病患者の海馬体積は有意に低下していた. 抗うつ薬はセロトニントランスポーターやノルアドレナリントランスポーターを阻害してセロトニンやノルアドレナリンを増やす. 増加したセロトニンとノルアドレナリンは G 蛋白と一連のセカンドメッセンジャー伝達系に連結している後シナプスのこれらの受容体に結合して, DNA レベルで遺伝子転写を変化させる. そして最終的な標的蛋白である BDNF などの神経栄養因子の産生を増加させシナプス形成, 神経可塑性, 神経発生を通じて細胞生存を増大させる⁷⁾. 我々は B56/J マウスに抗うつ薬の一つであるミルナシプラン (セロトニン・ノルアドレナ

リン再取り込み阻害薬) 10 mg/kg を 14 日間連続投与したところ、海馬での BDNF mRNA および BDNF 蛋白量が有意に増加していた⁴⁾。

3. 血中 BDNF 濃度とうつ病

うつ病患者で血清 BDNF 濃度が低下しているとの所見が Karege ら⁵⁾ や Shimizu ら¹⁴⁾ により初めて報告された。我々も健常者 118 例と DSM-IV で大うつ病性障害に該当する 136 例を対象に血清 BDNF 濃度を測定したところ、大うつ病性障害患者では健常者と比較して有意に低下していた¹⁸⁾。さらに、うつ病患者群ではハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) 得点と血清 BDNF 濃度との間には有意な負の相関が認められた (図 1)。この結果は Shimizu らの先行研究¹⁴⁾ の結果と一致していた。すなわち、抑うつ状態が強いほど、血清 BDNF 濃度は低値を示した。血中 BDNF 動態が果たして脳内 BDNF 動態と関連するか否かは議論のあるところである。BDNF が血液脳関門を通過すること¹¹⁾、マウスの大脳皮質 BDNF 量と血清 BDNF 濃度が相関すること⁶⁾、脳脊髄液 BDNF 濃度と血清 BDNF 濃度が強い相関を示すこと¹²⁾ は血中 BDNF 濃度が脳内 BDNF 動態を反映する可能性を示唆している。さらに、うつ病では血小板中および血小板からの BDNF の分泌も低下しているとの報告⁸⁾ もある。現在までに、うつ病患者の血中 BDNF に関するメタ解析が 3 編報告されている^{2,3,13)} が、その結果はいずれもうつ病では血中 BDNF 濃度が低下していることで一致している。我々は健常者 112 例を対象に年齢・性別と血清 BDNF 濃度との関連を検討しているが、少なくとも 20~70 歳の間では、血清 BDNF 濃度と年齢との間には有意な関連はなく、血清 BDNF 濃度に性差もなかった。一方、ヘビースモーカーでは血清 BDNF 濃度が低下していた¹⁶⁾。また、健常な医療従事者を対象に精神的ストレスと血清 BDNF 濃度との検討も行ったが、その結果、精神的ストレス度の高い者ほど血清 BDNF 濃度が低値であった¹⁰⁾。すなわち、たとえ健常者であったとしても精神的なスト

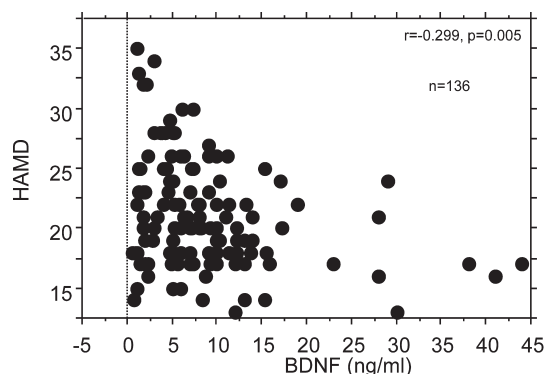


図 1 血清 BDNF 濃度と HAMD 得点

レスが血清 BDNF 濃度を低下させる可能性が示唆される。

4. 抗うつ薬の血中 BDNF 濃度への影響

我々は大うつ病性障害患者に対する抗うつ薬のパロキセチン、ミルナシプラン、セルトラリンの血清 BDNF 濃度への影響を検討した。各抗うつ薬に反応しなかった群 (HAMD の改善率が 50%未満) では血清 BDNF 濃度は 4 週間後でも 8 週間後でも変化しなかった。一方、各抗うつ薬への反応群では 8 週間後での血清 BDNF 濃度の増加率がパロキセチン、ミルナシプラン、セルトラリンでそれぞれ 238%、176%、170%であった。しかし、いずれの抗うつ薬でも 4 週間後では有意な血清 BDNF 濃度の増加は認められなかった¹⁷⁾。さらに、我々はうつ病の反応群 (HAMD の改善率が 50%以上) と寛解群 (HAMD ≤ 7) との両方で血清 BDNF 濃度を比較したが、抗うつ薬への反応群と寛解群との間には有意差は認められなかった (図 2)。この結果は、血清 BDNF 濃度は抑うつ状態の重症度と抗うつ薬による改善を反映するが、その改善が反応レベルか寛解レベルかの相違までは血清 BDNF 濃度には反映されないことを示している。さらに、我々の研究では抗うつ薬投与前の血清 BDNF 濃度も BDNF の Val66Met 遺伝子多型も抗うつ薬の反応性と関連を認めなかった¹⁹⁾。

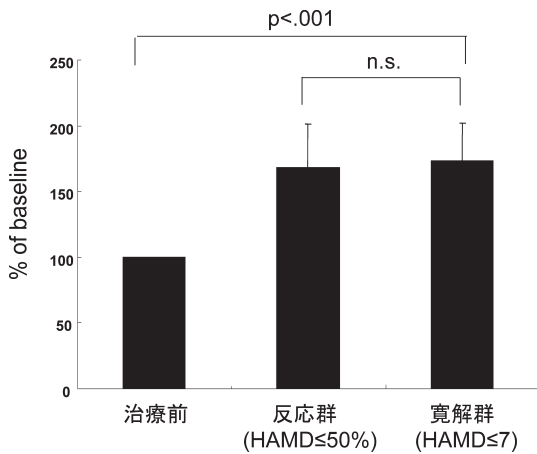


図2 抗うつ薬投与前と投与8週後での血清BDNF濃度

5. おわりに

BDNFは新たなニューロンの産生とその成長および発達と関連している。また、BDNFは気分の制御に深く影響しており、うつ病で血清BDNF濃度が低下し、抗うつ薬が奏功することにより回復する。そして、セロトニン、ノルアドレナリンの双方がBDNFの調節と密接に関係していると考えられる。

文 献

- 1) Barker, P.A.: Whiter proBDNF? *Nat Neurosci*, 12; 105-106, 2009
- 2) Brunori, A.R., Lopes, M., Fregni, F.: A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11; 1169-1180, 2008
- 3) Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., et al.: A replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*, Mar 25 [Epub ahead of print], 2010
- 4) Ikenouchi-Sugita, A., Toyohira, Y., Yoshimura, R., et al.: Opposite effects of milnacipran, a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, on the levels of nitric oxide and brain-derived neurotrophic factor in mouse brain cortex. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, 380;

479-486, 2009

- 5) Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., et al.: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*, 109; 143-148, 2002

- 6) Karege, F., Schwald, M., Cisse, M., et al.: Postnatal development profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*, 328; 261-264, 2002

- 7) Krishnan, V., Nestler, E.J.: The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455; 894-902, 2008

- 8) Lee, B.H., Kim, Y.K.: Reduction platelets BDNF level in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33; 849-853, 2009

- 9) McKinnon, M.C., Yucel, K., Nazarov, A., et al.: A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 34; 41-54, 2009

- 10) Mitoma, M., Yoshimura, R., Sugita, A., et al.: Stress at work alters brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32; 679-685, 2008

- 11) Pan, W., Banks, W.A., Fasold, M.B., et al.: Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 37; 1553-1561, 1998

- 12) Pillai, A., Kale, A., Joshi, S., et al.: Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13; 535-539, 2010

- 13) Sen, S., Duman, R., Sanacora, G.: Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64; 527-532, 2008

- 14) Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., et al.: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54; 70-75, 2003

15) Tognoli, C., Rossi, F., Di Cola, F., et al.: Acute stress alters transcript expression pattern and reduces processing of proBDNF to mature BDNF in *dicentra-chus labrax*. *BMC Neuroscience*, 11; 4, 2010

16) Umene-Nakano, W., Yoshimura, R., Yoshii, C., et al.: Varenicline does not increase serum BDNF levels in patients with nicotine dependence. *Hum Psycho-*

pharmacol, 25; 276-279, 2010

17) 吉村玲児：自殺予防の観点から見たうつ病の治療。精神経誌, 109; 822-833, 2007

18) Yoshimura, R., Ikenouchi-Sugita, A., Hori, H., et al. in preparation

19) Yoshimura, R., Umene-Nakano, W., Suzuki, A., et al. in preparation

Blood Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Major Depressive Disorder

Reiji YOSHIMURA, Atsuko IKENOUCI-SUGITA, Hikaru HORI,
Wakako UMENE-NAKANO, Kenji HAYASHI, Asuka KATSUKI,
Nobuhisa UEDA, Jun NAKAMURA

Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin that has been linked to the viability of neurons in brain circuits that regulate emotion, memory, learning, sleep, and appetite. BDNF has been most extensively studied in relation to depression. Depressed patients show reduced levels of hippocampal and cortical BDNF in postmortem studies. Recently, to the best of our knowledge, there are at least three meta-analyses regarding blood BDNF levels in depressed patients, suggesting that blood BDNF levels are decreased in depressive state, and those are recovered after treatment with biological treatments such as antidepressants, ECT, and rTMS. From these findings into account, it is possible that blood (plasma and serum) BDNF level is a biological marker for depressive state. We have recently demonstrated that a significantly negative correlation was observed between the HAMD scores and serum BDNF levels. In addition, responders to fluvoxamine, paroxetine, milnacipran, and sertraline all increased serum BDNF levels. Blood BDNF levels did not distinguish between responders and remitters to the treatment. In conclusion, blood BDNF levels partially reflect those in the brain, and there is also strong and consistent evidence indicating that these levels normalize following the biological intervention for depression.

<Authors' abstract>

<Key words: BDNF, major depressive disorder, antidepressants, biological marker>