

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461728

研究課題名(和文)BDNF, proBDNF血中動態に基づくうつ病再発予測

研究課題名(英文)Prediction for relapse of major depression based on BDNF, and proBDNF

研究代表者

吉村 玲児 (Yoshimura, Reiji)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：90248568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：寛解後の大うつ病患者58例を対象として6ヶ月後までの再発に関してBDNF, IL6血清値を追跡した。その結果は以下の通りであった。(1)寛解時のBDNF, IL6血清濃度は再発群と非再発群で差はなかった。(2)6ヶ月以内での再発群は非再発群と比較して3ヶ月後のBDNF濃度が有意に低値であった。(3)3ヶ月後のBDNF濃度はIL6の血清値は再発群で有意に高値を示していた。(4)寛解時の血清proBDNF濃度に関しては、再発群と非再発群には差が認められなかった。(5)3か月後の血清proBDNF濃度に関しては、両群に差はなかった。(6)6ヶ月後の血清proBDNF濃度に関しても両群に差はなかった。

研究成果の概要(英文)：Fifty-eight remitted patients in major depressive disorder (MDD) were followed up at least one year. We measured serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF, and interleukin-6(IL6), which are considered to be biological markers for MDD. (1) Twenty-four of 58 MDD patients were relapsed within 6 months after remission. (2)No differences were found in serum levels of BDNF, proBDNF, and IL6 at baseline in the relapsed group and the non-relapsed group. (2)Serum BDNF levels were significantly lower in the relapsed group than in non-relapsed group at 3 months after remission. (3)Serum IL6 levels were significantly higher in the relapsed group than in the non-relapsed group at 3 months after remission. (4)No difference was found in serum proBDNF levels between the relapsed group and the non-relapsed group. The findings suggest that serum levels of BDNF, and IL6 might be predictable biomarkers for relapse in MDD.

研究分野：精神薬理

キーワード：精神薬理 メンタルヘルス 脳画像 ゲノム バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

うつ病は再発・再燃の多い疾患である。現在のところ、うつ病の再発再燃のバイオマーカーは確立されていない。我々はこれまで、カテコールアミンの主要代謝産物である MHPG や HVA がうつ状態・うつ病の指標 (state marker) となることを報告した。うつ状態・うつ病では、MHPG が 2 方向性の分布をしていた。精神運動静止が強いうつ病群では血中 MHPG 濃度が低値であり、不安・焦燥・心気症状が強いうつ病群では MHPG 濃度が高値であった。一方、HVA 濃度はうつ病群では低値であった。すなわち、我々は末梢血中濃度がうつ病のバイオマーカーとして有効な可能性のあることを明らかにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MHPG, HVA, BDNF, proBDNF, interleukin-6 (IL6) の血中濃度が再発・再燃予測として役立つかどうかを詳細に検討することである。

3. 研究の方法

対象は産業医科大学病院精神神経科の外来・入院患者 149 例 (M/F: 60/89, Age: 48 歳)。12 週間の治療により 69 例が寛解となった。うつ状態の評価は HAMD 17 を用いて主治医が行った。寛解の定義はハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) で 7 点以下とした。この 58 例を前向きに 1 年間追跡した。血中 MHPG, HVA 濃度は HPLC にて duplicate で測定した。血中 BDNF, proBDNF, IL6 濃度は ELISA 法にて duplicate で測定した。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得ており、患者からは文書による同意を得た。

4. 研究成果

- (1) 血中カテコールアミン代謝産物 (MHPG, HVA) や脳由来神経栄養因子 (BDNF) の血中濃度が精神的ストレスやうつ状態のバイオマーカーになる。
- (2) うつ病患者では性別・年齢を一致させた健常者と比較して血中 BDNF 濃度が低下していた。**(BDNF はストレス・うつ状態・うつ病のバイオマーカー)**
- (3) BDNF の前駆体である proBDNF はストレス・うつ状態・うつ病で変化なし。
- (4) ストレス反応により上昇する血中コルチ

ゾールが未治療うつ病患者の脳形態に影響する。

- (5) うつ病患者では BDNF 遺伝子 Val66Met 多型が前頭皮質の委縮に関係する。
- (6) うつ状態・うつ病勤労者への運動介入が睡眠や認知機能を改善する。
- (7) ストレス反応により上昇する血中コルチゾールが未治療大うつ病患者の脳形態に影響していた。(眼窩前頭皮質)。
- (8) 大うつ病患者では BDNF 遺伝子 Val66Met 多型が前頭皮質の委縮や海馬の CA1, CA3 領域の委縮に関係する。
- (9) 大うつ状態・うつ病勤労者への運動介入が睡眠や認知機能を改善した。
- (10) 大うつ病寛解後、非再発群では再発群と比較して血中 HVA 濃度が有意に高値であった。血中 BDNF は両群間に差は無かった。
- (11) 大うつ病寛解後、非再発群では再発群と比較して血中 BDNF 濃度が高値であった。
(全期間を通じて)
- (12) 復職後、うつ病再発群では 3 か月前から血中 BDNF 濃度が低下していた。これは、自覚症状や労働能率の低下に先行する。
(再発予測マーカー)
- (13) 血中 proBDNF 濃度は非再発群と再発群に差は無かった。
- (14) 血中 IL6 濃度は非再発群では再発群と比較して有意に低値であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H, Relationship between the hippocampal shape abnormality and serum cortisol levels in first-episode and drug-naïve major depressive disorder patients.、Depress Anxiety、査読有、印刷中、2017
DOI:10.1002
- ② Yoshimura R, Katsuki A, Hori H, Can Plasma Level of

- 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
Predict the Response for Selective
Serotonin Reuptake Inhibitor and
Serotonin Noradrenaline Reuptake
Inhibitor in Major Depressive
Disorder?, *J Depression Anxiety*, 査読
無、印刷中、2017
DOI:10.4172/2167-1044.10000269
- ③ Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H,
Influence of fluvoxamine on plasma
interleukin-6 or clinical improvement
in patients with major depressive
disorder.、*Neuropsychiatr Dis Treat*,
査読有、13、2017、437-441
DOI:10.2147
- ④ Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H,
Blood Biological Markers for
Prediction of Escitalopram Response in
Patients with Major Depressive
Disorder: Preliminary Study, *J
Depression Anxiety*, 査読有、5(2)、2016
DOI:10.4172/2167-1044.1000222
- ⑤ Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H,
Serum brain-derived neurotrophic
factor level, plasma
3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
level in major depressed patients with
paroxetine monotherapy.、*J Depression
Anxiety*, 査読有、5(3)、2016
DOI:10.4172/2167-1044.1000234
- ⑥ Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Ide
S, Hayashi K, Katsuki A, Umene-Nakano
W, Watanabe R, Abe O, Korogi Y.、Genetic
Variation in the Catechol-O-Methyl
Transferase Val108/158Met Is Linked to
the Caudate and Posterior Cingulate
Cortex Volume in Healthy Subjects:
Voxel-Based Morphometry Analysis of
Brain Magnetic Resonance Imaging.、
Plos One. 査読有、10、2015、11
DOI:1371
- ⑦ Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki
A, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata
N.、Individually Safe and Realistic
Correction of Antipsychotic
Polypharmacy and High-dose Regimens in
Japanese Patients with Chronic
Schizophrenia:The SCAP method.、
Seishin Shinkeigaku Zasshi, 査読有、
117、2015、305-311
DOI:Japanese
- ⑧ Lix X, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura
R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki
A, Umene-Nakano W, Watanabe R, Ueda
I, Moriya J,
Nakamura J, Korogi Y.、RELATIONSHIP
BETWEEN THE CORTICAL THICKNESS AND
SERUM CORTISOL LEVELS IN
DRUG-NAIVE, FIRST-EPISEDE PATIENTS
WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER:A
SURFACE-BASED MORPHOMETRIC STUDY.、
Depress Anxiety, 査読有、32(9)、2015、
702-708
DOI:1002
- ⑨ Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Abe
O, Ide S, Hayashi K, Katsuki
A, Umene-Nakano W, Iwata N, Nakamura
J, Korogi Y.、Relationship between a
BDNF gene polymorphism and the brain
volume in treatment-naive patients
with major depressive disorder: A VBM
analysis of brain MRI.、*Psychiatry Res.*、
査読有、233(2)、2015、120-124
DOI:1016
- ⑩ Atake K, Yoshimura R, Hori H, Katsuki
A, Nakamura J.、
Catechol-O-methyltransferase
Val158Met genotype and the clinical
responses to duloxetine treatment or
plasma levels of 3-methoxy-4-
hydroxyphenylglycol and homovanillic
acid in Japanese patients with major
depressive disorder.、
Neuropsychiatr Dis Treat, 査読有、3(11)、
2015、967-974
DOI:2147
- ⑪ Hatano M, Ikeda M, Kondo K, Saito
T, Shimasaki A, Esaki K, Umene-Nakano
W, Yoshimura R, Nakamura J, Ozaki
N, Iwata N, No support for replication
of the genetic variants identified by
a recent mega-analysis of the
treatment response to
antidepressants.、*J Hum Genet*, 査読有、
60(6)、2015、343-344
DOI:1038
- ⑫ Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake
K, Nakamura J, Relationships between
brain-derived neurotrophic
factor, clinical symptoms, and
decision-making in chronic
schizophrenia:data from the Iowa
Gambling Task.、*Front Behav Neurosci.*、
査読有、8、2014、417
DOI:10.3389/fnbeh.2014.00417
- ⑬ Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Atake
K, Katsuki A, Nakano-Umene
W, Ikenouchi-Sugita A, Iwata N, Nakamura
J.、Serum proBDNF/BDNF and response to

fluvoxamine in drug-naïve first-episode major depressive disorder patients、Ann Gen Psychiatry.、査読有、13、2014、13-19
DOI:10.1186/1744-859X-13-19

- ⑭ Hayashi K, Yoshimura R, Kakeda S, Kishi T, Abe O, Umene-Nakano W, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Watanabe K, Ide S, Ueda I, Moriya J, Iwata N, Korogi Y, Kubicki M, Nakamura J.、COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study.、Neuropsychiatr Dis Treat.、査読有、10、2014、1183-90
DOI:10.2147/NDT.S61275

- ⑮ Atake K, Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Nakamura J.、Duloxetine, a Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor, Increased Plasma Levels of 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol but Not Homovanillic Acid in Patients with Major Depressive Disorder.、Clin Psychopharmacol Neurosci.、査読有、12(1)、2014、37-40
DOI:10.9758/cpn.2014.12.1.37

- ⑯ Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Katsuki A, Sugita-Ikenouchi A, Umene-Nakano W, Atake K, Iwata N, Nakamura J.、Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor at 4 Weeks and Response to Treatment with SSRIs.、Psychiatry Investig.、査読有、11(1.）、2014、84-8
DOI:10.4306/pi.2014.11.1.84

- ⑰ Kishi T, Fukuo Y, Moriwaki M, Iwata N, Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Atake K, Umene-Nakano W, Nakamura J, Kaneda Y, Fujita K.、No significant association between brain-derived neurotrophic factor gene rs6265 and cognitive function in Japanese patients with schizophrenia.、Psychiatry Res.、査読有、215(3)、2014、803-5
DOI:10.1016/j.psychres.2013.12.057

[学会発表] (計 3件)

- ① 吉村 玲児、大うつ病患者でのパロキセチン単剤治療と血中BDNF、MHPG濃度、第26回日本臨床精神薬理学会、2016年11月17日～2016年11月18日、ホルトホ

ール大分(大分県大分市)

- ② Yoshimura R、Plasma MHPG level and the response to antidepressants、20th ECNP(国際学会)、2016年9月17日～2016年9月20日、Vienna(Austria)

- ③ 吉村 玲児、Response precision for escitalopram、第13回日本うつ病学会、2016年8月5日～2016年8月6日、ウイックあいち(愛知県名古屋市)

[図書] (計 4件)

- ① 吉村 玲児、医学書院、今日の治療指針、2016、2096(1012-1014)
- ② 吉村 玲児、医学書院、今日の精神疾患治療指針、2016、1029(755-756)
- ③ 吉村 玲児、医学書院、精神科薬物治療の原則、2015、241(1-8)
- ④ 中村 純、星和書店、精神疾患のバイオマーカー、2015、286

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 玲児 (YOSHIMURA, Reiji)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：90248568

(2) 研究分担者

中村 純 (NAKAMURA, Jun)
産業医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号：40148804

堀 輝 (HORI, Hikaru)
産業医科大学・医学部・講師
研究者番号：50421334