

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月25日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22650164

研究課題名（和文） うつ・代謝障害のバイオマーカーとしての血清脳由来神経栄養因子に関する運動疫学研究

研究課題名（英文） Exercise epidemiological study on the role of serum brain-derived neurotrophic factor as biomarker of depressive symptom and metabolic disorder

## 研究代表者

熊谷 秋三 (KUMAGAI SYUZO)

九州大学・健康科学センター・教授

研究者番号：80145193

## 研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、成人における血清脳由来神経栄養因子(BDNF)のうつ・代謝障害のバイオマーカーとして意義に関して検討することであった。対象者は、職域における成人男性350名であった。研究デザインは、2年間の前向き研究であった。ロジスティック回帰分析の結果、2年間における新規のうつ症状および糖・脂質代謝障害の発症イベントとベースラインの血清BDNFとの間に有意な関連性は観察されなかった。

## 研究成果の概要（英文）：

The purpose of present study was to investigate the role of serum brain-derived neurotrophic factor as biomarker of depressive symptom and metabolic disorder in Japanese workers. Subjects were 350 male Japanese workers. Research design was 2 years prospective study. As the result, it is not observed any significant association between serum BDNF concentration and prevalence of depressive symptom and metabolic disorder for 2 years follow-up.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	0	1,000,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,900,000	570,000	3,470,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：生活習慣病

## 1. 研究開始当初の背景

脳由来神経栄養因子(BDNF)は、脳の可塑性に影響する神経栄養因子であり、神経を保護する特性を有している以外に、次頁に示すごとく種々の作用部位で様々な生理機能を

有する。近年、この脳内 BDNF 濃度および BDNF mRNA 発現は、うつ病およびアルツハイマー患者では低下していることが報告されている。さらには、BDNF 投与実験における摂食行動の調節および糖輸送担体 4 蛋白の増加

(Suwa, M. et al., *Physiol. Res.*, 2010)などが報告され、神経栄養因子による代謝調節作用としての metabotrophin 仮説が提唱されている (Klein, J et al.: *Dermatology*, 2006). 一方、ラットにおける自発的運動は、BDNF やその他の神経栄養因子を増加させると同時に神経増殖を刺激し、脳の神経細胞の障害に対する抵抗性を高め、学習や精神的パフォーマンスの改善に寄与することも報告されている。これらの成績は、運動が BDNF 発現を介して、近年増加傾向にある認知機能低下の抑制および認知症の予防、さらには生活習慣病の基盤である肥満予防およびメタボリックシンドローム (MS) 改善への運動の役割を示唆している。欧米の研究によれば、運動はうつ病 (Cahd, D., et al.: *Sports Med.*, 2009) や認知機能低下の抑制や認知症の改善 (Heyn, P., et al. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004.) に寄与することが運動疫学研究で明らかにされている。しかしながら、これらの改善の背景に関しては不明な点が少ないが、その背景因子として BDNF を介した機序が想定されている。一方、動物実験において、皮質の BDNF と血清 BDNF との間には有意な正相関が認められること、さらに BDNF は血液脳関門を通過することなどから、ヒトへの臨床応用 (特に精神科・心療内科および代謝内分泌領域) が期待されている。しかしながら、血清 BDNF とうつ状態および MS との関連性に関する研究は、全てが臨床的な横断研究が中心であり、一般集団を対象とした疫学研究は未だ実施されていない。我々の研究室では、身体活動量と血清 BDNF との負の相関関係 (Nofuji, Y., et al.: *Neurosci. Lett.*, 2007)、および運動による血清 BDNF 水準の増加 (投稿予定) を確認していることから、本研究では身体活動や運動の影響を含め血清 BDNF のうつ傾向や MS のバイオマーカーとしての意義を運動疫学的研究手法を用い検討することにより、ヒトへの応用を目指すものである。

## 2. 研究の目的

神経栄養因子は神経細胞や標的細胞で発現し、神経の成長やネットワークの形成、修復、その他の細胞の成長などに働く自己分泌・傍分泌物質であるが、特に脳由来神経栄養因子 (BDNF; Brain derived neurotrophic factor) は、脳の可塑性に影響する神経栄養因子である以外に、節食抑制やインスリン感受性調節機能を有する。この BDNF は血液脳関門を通過することに加え、末梢でも産生されることから、運動によるうつ症状および糖代謝能改善のバイオマーカーとなりうる可能性がある。しかし、症例対象研究がほとんどであり、一般の人を対象にした研究成果が乏しいことに加え、一時点の評価しか行って

いないため、その因果関係は不明のままであった。そこで、本研究では、血清 BDNF とうつ傾向や糖・脂質代謝能のバイオマーカーとしての意義に関して、身体活動や運動の影響を含め、運動疫学研究の観点から前向き研究デザインを用い検討を加えるものである。

## 3. 研究の方法

成人男性の血清 BDNF とうつ状態およびメタボリックシンドローム発現の関連性に関する前向き疫学研究を実施するためのコホート作成 (初年度に実施) とその後 2 年間の前向き調査を実施するための疫学研究を実施するものである。年度毎の研究課題とその具体的な研究計画は以下に示すとおりである。本研究は既に、九州大学の倫理委員会からの承認が得られている。

1. 調査対象者：職域における成人男性 (20-65 歳) 350 名であった。除外条件は、健康診断でメタボリックシンドローム保有者・精神疾患患者 (うつ病患者など)、および内科的疾患保有者・長期欠勤者とした。

2. 研究デザイン：2 年間の前向き研究

3. アウトカム：①メタボリックシンドローム (日本内科学会基準・WHO 基準で評価)

②うつ傾向 (CES-D で評価)

4. 測定項目：

1) アンケート調査：個人属性、疾病の有無、家族歴、生活習慣

2) 身体活動・運動量、体力：

(1) 身体活動・運動量

① JALSPAQ を用いたアンケート調査

② 加速度計調査 (オムロン社製 Active Style Pro)

\* (1) (2) の測定は、1 週間の調査期間とし、測定は同期させる。

(2) 体力測定：握力

3) メンタルヘルス：

(1) QOL: WHO/QOL (2) 睡眠障害: ピッツバーグ睡眠障害調査 (3) 首尾一貫感覚 (SOC13 項目版)

4) 栄養調査：東大 佐々木敏式 BDHQ

5) 血液検査：

一般血液検査 (血糖、HbA1c、総コレステロール (c)、HDL-c、LDL-c、中性脂肪など)、血清 BDNF、アディポネクチン、レプチン、インスリン、コルチゾールなど

## 4. 研究成果

1) 横断的研究

血清 BDNF 濃度の分布は正規分布を示し、平均値は 20.0 ng/ml であった。血清 BDNF 濃度は、年齢および BMI との間に有意な正の相関を示した。CES-D 得点との間には有意な関連性は認められなかった。うつ症状の有無で区分した血清 BDNF 濃度にも有意差は観察され

なかった。治療やうつ症状を有しない対象者 (n=260) の血清 BDNF と血圧および糖・脂質代謝指標との関連性を検討した。BDNF は血圧と脂質代謝指標 (LDL-c, HDL-c, 中性脂肪: Log 変換) との間に有意な正の相関関係を示した。肥満, 高血圧, および脂質代謝異常の有無別における血清 BDNF 濃度の比較では, 高中性脂肪群の血清 BDNF が正常群に比し有意な高値を呈した。空腹時血糖の異常の有無別における血清 BDNF 濃度には有意差は観察されなかった。

## 2) 前向き研究

ベースラインでの血清 BDNF 濃度を三区別して, その後 2 年間に生じた新規のうつ症状保有者および糖・脂質代謝異常の出現をロジスティック回帰分析を用い解析した。その結果, うつ症状, メタボリックシンドローム, 腹部蓄積型肥満, 空腹時高血糖に関しては, 有意な関連性は観察されなかった。一方, 高脂血症に関しては, 血清 BDNF 濃度の増加に伴い, オッズ比は高まった。この結果は, 横断研究との成績と一致した。血清 BDNF 濃度と肥満度, 各代謝指標およびうつ症状の間には有意な関連性が観察されなかった背景としては, 追跡期間が 2 年間と短期間だったこと影響して, 新規のうつ症状および糖・脂質代謝障害の発症イベント数が少なかったことが考えられる。今後, 長期の観察より症例数を重ねることで解析の精度を高めていきたい。更に, 毎年, 血清を保存していることから, 血清 BDNF の分析を行うことで, 血清 BDNF の変化と種々のアウトカム評価に関する解析を今後の課題と位置づけている。

## 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 5 件)

- ① Narazaki, K., Nofuji, Y., Honda, T., Matsuo, E., Yonemoto, K., and Kumagai, S.: Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a Japanese community-dwelling older population. *Neuroepidemiol*, 40:23-29, 2013. 査読有  
DOI: 10.1159/000339753
- ② Nofuji, Y., Suwa, M., Sasaki, H., Ichimiya, A., Nishichi, R., and Kumagai, S.: Different circulating brain-derived neurotrophic factor responses to acute exercise between physically active and sedentary subjects. *J. Sports Sci. Med.*, 11:83-88, 2012. 査読有  
<http://www.jssm.org/vol11/n1/12/v11n1-12pdf.pdf#search=Different+circul>

[ating+brainderived+neurotrophic+factor+responses+to+acute+exercise+between+physically+active+and+sedentary+subjects?](#)

- ③ 熊谷秋三、野藤 悠: 運動と遺伝子. 特集: 運動と骨 II; *BONE*, 24:43-48, 2010、査読無
- ④ 熊谷秋三、一宮 厚: 疫学的アプローチによる学生のメンタルヘルス支援に向けたシステム構築: 課題と展望 九州大学 P&P 研究 EQUISITE Study. *健康科学*, 33: 97-100, 2011、査読無
- ⑤ Suwa, M., Yamamoto, K., Nakano, H., Sasaki, H., Radak, Z., and Kumagai, S.: Brain-derived neurotrophic factor treatment increases the skeletal muscle glucose transporter 4 protein expression in mice. *Physiol. Res.*, 59:619-623, 2010、査読有

[学会発表] (計 8 件)

- ① Narazaki, K., Matsuo, E., Honda, T., Nofuji, Y., Yonemoto, K., Kumagai, S.: Associations of physical activity and fitness with cognitive status in community-dwelling older adults. Annual Meeting of American College of Sports medicine. San Francisco, 29<sup>th</sup> May - 2<sup>nd</sup> June, 2012.
- ② Narazaki, K., and Kumagai, S.: Current physical activity and physical inactivity were not associated with cognitive status in Japanese community-dwelling older adults. The 20<sup>th</sup> International Congress on Sports Sciences for Students, Budapest, Hungary, Apr. 25-27, 2012.
- ③ 大曲めぐみ、高柳茂美、熊谷秋三: 大学生の QOL に関与する学生生活の要因及び SOC との関連について - うつ状態の有無による違い. 第 27 回日本ストレス学会, 東京都, 2011 年 11 月 18-20 日
- ④ 長野真弓, 佐々木悠, 熊谷秋三: 健常者ならびに糖尿病患者におけるメンタルヘルスと生活習慣との関連性 - 睡眠と運動行動に関する指標を中心に - . 第 27 回日本ストレス学会, 東京都, 2011 年 11 月 18-20 日
- ⑤ 檜崎兼司、野藤悠、本田貴紀、熊谷秋三: 地域在住高齢者の軽度認知障害の評価と実態: 篠栗町研究. 第 14 回運動疫学研究会年次学術集会、下関市、2011 年 9 月 15 日
- ⑥ 中野裕史、諏訪雅貴、熊谷秋三: 乳児期の甲状腺ホルモン攪乱による行動特

性の変化と脳由来神経栄養因子の関係.  
第 65 回日本体力医学会大会、市川市、  
2010 年 9 月 16-18 日

- ⑦ 長野真弓、松尾恵理、森山善彦、井出幸二郎、野藤 悠、熊谷秋三：地域在住高齢者における認知機能低下・うつ・閉じこもりの重複と身体活動量との関連性. 第 65 回日本体力医学会大会、市川市、2010 年 9 月 16-18 日
- ⑧ 野藤 悠、森山義彦、松尾恵理、一宮厚、清原 裕、熊谷秋三：認知症における運動介入の可能性. 第 14 回福岡認知症研究会、福岡市、2010 年 9 月 7 日

[図書] (計 2 件)

- ① 遠藤洋志、熊谷秋三：運動と内分泌. 運動生理学入門 (改訂版)、浅野勝己編著、杏林書院、2013 年
- ② 熊谷秋三：運動と代謝. 運動生理学入門 (改訂版)、浅野勝己編著、杏林書院、2013 年

[その他]

ホームページ等

九州大学 健康・運動疫学研究室

<http://webpages.ihs.kyushu-u.ac.jp/kumagai/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

熊谷 秋三 (KUMAGAI SYUZO)

九州大学・健康科学センター・教授

研究者番号：80145193

### (2) 研究分担者

一宮 厚 (ITIMIYA ATUSHI)

九州大学・健康科学センター・教授

研究者番号：90176305

諏訪 雅貴 (SUWA MASATAKA)

東北工業大学・ライフデザイン学部・講師

研究者番号：50464392

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号