

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790851
 研究課題名（和文）
 うつ病の病態と血小板放出因子との接点
 研究課題名（英文）
 The common points between the pathology of depression and platelet release factor
 研究代表者
 渡邊 公彦 (WATANABE KIMIHICO)
 札幌医科大学 医学部 研究員
 研究者番号：70464493

研究成果の概要（和文）：

脳由来神経栄養因子(BDNF)は末梢血中にも存在し、血清 BDNF 濃度の変化がうつ病の病態と関連することが知られている。今回、血液では血小板中に大部分の BDNF が貯蔵されていることに着目し、抗うつ薬が末梢血 BDNF の濃度変化へ与える影響について解析・検討した。その結果、抗うつ薬の種類により血小板 BDNF 遊離量の変化時間や量に差が認められたとともに、同じ抗うつ薬でも BDNF 量の反応に個体差を認め、臨床で経験する抗うつ薬効果の個人差について、血小板 BDNF 遊離変化が関係していると考えられた。今後は末梢、特に血小板 BDNF の機能解析を中心とした検討が、うつ病の新たな病態解明につながる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) exists in peripheral tissues and is mainly stored in platelets and circulates in blood. Recent reports indicate that serum BDNF levels in depressive patients are lower than in control subjects, and antidepressant treatment increases serum BDNF levels in responders. In the present study, we investigated the direct influence of antidepressants on BDNF release from platelets and their effects on serum levels. These results confirm that BDNF release from platelets is affected by antidepressants, which may relate to the circulating BDNF level change in peripheral blood. The response of BDNF release differs depending on the type and amount of antidepressants, making BDNF a serious candidate as a predictor of antidepressant treatment response.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2008 年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2009 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

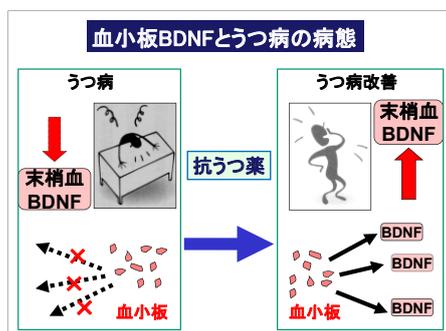
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、精神神経科学

キーワード：脳・神経、神経科学、うつ病、血小板、BDNF、神経幹細胞、神経新生

1. 研究開始当初の背景

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は神経栄養因子の 1 つであり、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持つ。我々はこれまでに、BDNF 処置による神経幹細胞から神経細胞への分化促進を示し、抗うつ薬処置による神経幹細胞の BDNF 産生増加や神経細胞への分化促進を明



らかにしてきた。すなわち、抗うつ薬は BDNF を介して脳の神経回路網の修復・形成促進能を有することが強く示唆され、BDNF はうつ病治療において重要な役割を果たしていると考えられる。その BDNF は末梢血中にも存在することが知られ、血清 BDNF 濃度が低い未治療のうつ病患者を抗うつ薬で治療すると、臨床症状改善に伴い血清 BDNF 濃度が増加したとする報告がなされている (図 1)。BDNF は血液脳関門 (BBB) を通過できるとの報告がなされ、末梢血 BDNF 濃度はうつ病の病態を反映している可能性があるが、詳細は不明である。

図 1

2. 研究の目的

末梢血 BDNF が特に血小板に多く存在することに注目し、抗うつ薬が血小板からの BDNF 遊離変化へ与える影響について解析・検討した。またうつ病モデルラットを用いてうつ状態における血小板 BDNF 遊離能の変化を正常群との比較で調べた。

3. 研究の方法

ラットおよびヒト (健康者ボランティア) から血液を採取し、既存の方法を用いて血小板分画を得た。血小板に抗うつ薬を添加し、BDNF の遊離変化を調べた。また、コルチコステロン慢性投与により作成したうつ病モデルラットから血小板を得て、うつ状態における血小板 BDNF 遊離機能や血小板での BDNF 受容体 (TrkB) の変化についても検討を行った。

4. 研究成果

本研究から、抗うつ薬によって比較的早期に血小板 BDNF 遊離変化が起こることが示唆された (図 2)。また、抗うつ薬の種類により BDNF 量の変化時間や量に差が認められた (図 3) とともに、同じ抗うつ薬でも BDNF 量の反応に個体差を認めたことから (図 4)、臨床で経験する抗うつ薬効果の個人差には、血小板 BDNF 遊離変化が関連している可能性が示唆された。

図 2

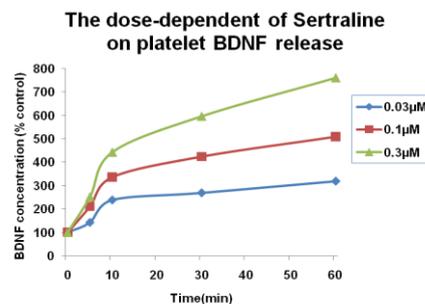


図 3

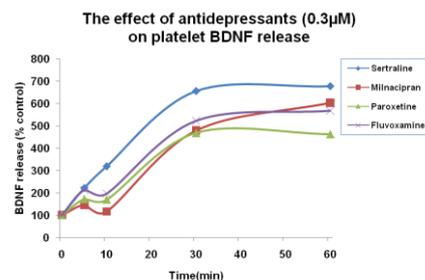
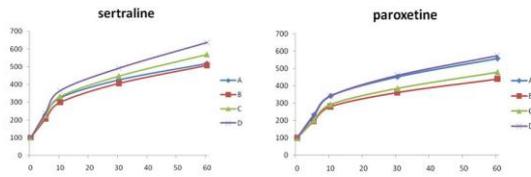
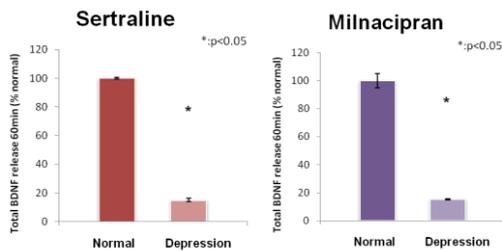


図 4



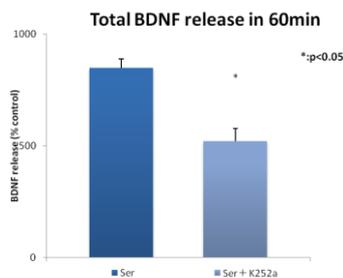
また、うつ病モデル群を用いた検討では、正常群に比べて抗うつ薬による BDNF 遊離反応が低下しており (図 5)、このことがうつ病での血清 BDNF 低下として表現されている可能性が考えられた。

図 5



次に、血小板 BDNF 遊離の経路に関して、BDNF の受容体である TrkB 受容体に注目した研究を行ったところ、TrkB 阻害薬である K252a にて BDNF 遊離が抑制された (図 6) ことから、血小板 BDNF 遊離には TrkB が関与していることが示唆された。

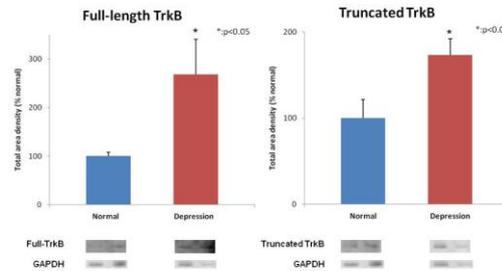
図 6



上記より、BDNF 遊離に関連があることが判明した TrkB がうつ状態の血小板ではどのような発現変化

を起こしているか。Western blot 法にて検討したところ (図 7)、うつ状態では血小板 TrkB 発現が増加していることが分かった。

図 7



(結論) 本研究は、近年注目を浴びているうつ病の病態と BDNF の働きについて、末梢組織、特に血小板からの視点で解明を試みた初めての検討であった。

今回の研究により、抗うつ薬は血小板 BDNF 遊離機能を有することを明らかにした。その変化は、抗うつ薬の種類により BDNF 量の変化時間や量に差が認められたとともに、同じ抗うつ薬でも BDNF 量の反応に個体差を認めたことから、臨床で経験する抗うつ薬効果の個人差について、末梢血 BDNF 濃度の変化が関係している可能性があると考えられた。また、うつ病モデルラットを用いた検討では、うつ病群では血小板からの BDNF 遊離が正常群に比べて抑制されていた。このことは、うつ病患者では BDNF 遊離低下の結果として血清 BDNF 濃度低下と反映されている可能性が示唆された。次に、BDNF 遊離のメカニズムを明らかにするため、BDNF の高親和性受容体である TrkB に注目した実験を行った。すなわち、TrkB 阻害薬である K252a を用いて BDNF 遊離変化を検討した。その結果、BDNF 遊離は K252a により抑制されており、BDNF 遊離が TrkB を介した反応である可能性が考えられた。また、血小板の TrkB はうつ病モデルラットでは発現量が増加しており、その理由として TrkB のシグナル伝達に何らかの障害があり、それを反映し変

化として TrkB 発現の up regulation が認めたと考えられた。

以上の成果より、うつ病の病態においては血小板からの BDNF 遊離やその受容体変化が起こっていることが明らかになった。末梢 BDNF と中枢 BDNF が正の相関関係にあることはすでに明らかとなっており、うつ病の病態にとって末梢 BDNF の変化を明らかにすることは重要であることが示唆された。すなわち、うつ病によるこれらの変化が、どのように改善し BDNF 遊離を促進することができるかを明らかにすることで、新たな視点でのうつ病治療薬の開発に寄与できるものと考えられる。

また、各種抗うつ剤による BDNF 遊離機能の反応性についての検討から、将来的には、抗うつ剤投与前に最も効果的な抗うつ剤の予測が可能となり、患者一人一人に最も適した効果的な薬剤の提供へとつながるものと考えられる。また、うつ病の客観的な評価法が求められている中で、抗うつ薬による血小板 BDNF 遊離機能が、治療反応性の生物学的マーカーとなることが期待できる。

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 4 件)

① Kimihiko Watanabe, Eri Hashimoto, Wataru Ukai, Takao Ishii, Toshihiro Yoshinaga, Takafumi Ono, Masaru Tateno, Ippei Watanabe, Tomohiro Shirasaka, Satoshi Saito, Toshikazu Saito. Effect of antidepressants on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release from platelets (査読有) in press

② Saito S, Watanabe K, Hashimoto E, Saito T. Low serum BDNF and food intake regulation: A possible new explanation of the pathophysiology of eating disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (査読有) 2009 Mar 17;33(2):312-6.

③ 鶴飼 渉, 橋本 恵理, 石井 貴男, 吉永 敏弘, 渡邊 公彦, 小野 貴文, 館 農 勝, 渡邊 一平, 白坂 知彦, 齋藤 利和. 気分障害における神経回

路網の修復再生と認知機能. 臨床精神医学 2009; 38: 421-428 査読無

④ 橋本 恵理, 小野 貴文, 渡邊 公彦. 神経新生と病態 「向精神薬」臨床神経科学 26 巻 8 号 P887-889 2008 年 査読無

[学会発表] (計 6 件)

① 渡邊 公彦, 鶴飼 渉, 石井 貴男, 吉永 敏弘, 小野 貴文, 渡邊 一平, 白坂 知彦, 館 農 勝, 橋本 恵理, 齋藤 利和. うつ病モデルラットにおける末梢血 BDNF 変化-血小板 BDNF 遊離の観点から- 第 28 回 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 7 月 10-11 日 千歳市、2009

② 渡邊 公彦, 橋本 恵理, 鶴飼 渉, 石井 貴男, 吉永 敏弘, 小野 貴文, 館 農 勝, 渡邊 一平, 白坂 知彦, 齋藤 利和. うつ病における血小板 BDNF の働き 第 52 回 日本神経化学会 6 月 22 日 群馬、2009

③ 渡邊 公彦, 鶴飼 渉, 橋本 恵理, 石井 貴男, 吉永 敏弘, 小野 貴文, 渡邊 一平, 白坂 知彦, 館 農 勝, 齋藤 諭, 齋藤 利和. うつ病治療のオーダーメイド化を目指して -末梢血 BDNF 量変化について- 第 28 回 日本精神科診断学会 10 月 10-11 日 札幌、2008

④ Watanabe K, Ukai W, Hashimoto E, Yoshinaga T, Ishii T, Tateno M, Ono T, Watanabe I, Shirasaka T, Saito S, Saito T. Brain-derived neurotrophic factor in platelets is released by antidepressants. 2nd WFSBP Asia Pacific Congress Sep 11-13 Toyama, Japan 2008

⑤ Watanabe K, Ukai W, Hashimoto E, Yoshinaga T, Ishii T, Tateno M, Ono T, Watanabe I, Shirasaka T, Saito S, Saito T.

The influence of antidepressants on the neurotrophic factors in platelets. The 11th Congress of the ASEAN Federation for Psychiatry and Mental Health (AFPMH) August 26-29, Bangkok, Thailand 2008

⑥渡邊公彦、鵜飼 渉、石井貴男、吉永敏弘、小野貴文、渡邊一平、白坂知彦、館農 勝、橋本恵理、齋藤 諭、齋藤利和 抗うつ薬による末梢血 BDNF 量変化に関する検討 第 27 回 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会 6月20日 箱根 2008

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 公彦 (WATANABE KIMIHIKO)

札幌医科大学 医学部 研究員

研究者番号：70464493

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：