

## 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24年 6月 8日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791117

研究課題名（和文） 抗うつ療法が酸化ストレスマーカーおよび脳由来神経栄養因子に及ぼす効果

研究課題名（英文） Effect of treatment for depression on oxidative stress marker and brain-derived neurotrophic factor

研究代表者

玉置 寿男（TAMAOKI TOSHIO）

山梨大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60345709

研究成果の概要（和文）：うつ病と認知症は密接に関連することが指摘されており，うつ病に対する治療を適切に行うことで認知症への進展を予防できる可能性がある．うつ病に対する治療によって起こる変化を調べる目的で，治療の前後にうつ病や認知症と関連の深い酸化ストレスマーカーや脳由来神経栄養因子を測定した．その結果，治療前，治療後の血清中の脳由来神経栄養因子が血清コリンエステラーゼ値など栄養状態の指標と相関することが見出された．このことから，血清中の脳由来神経栄養因子は栄養状態と並行して推移することが考えられた．

研究成果の概要（英文）：It is pointed out that the depression is related to dementia closely. It may prevent dementia if depression is treated appropriately. Oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor are related to dementia and depression. I measured an oxidative stress marker and brain-derived neurotrophic factor before and after treatment for depression. As a result, I found that serum brain-derived neurotrophic factor related to the index of nutritional status including serum choline esterase. From this, it was supposed that serum brain-derived neurotrophic factor changed parallel to nutritional status.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

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：うつ病，認知症，酸化ストレス，脳由来神経栄養因子，コリンエステラーゼ，栄養状態

## 1. 研究開始当初の背景

臨床において，認知症の初期にうつ状態が出現すること，老年期うつ病で仮性認知症を呈すること，うつ病から認知症へと移行することはよく経験する．さらに，アルツハイマー病の遺伝的危険因子である ApoE ε4 遺伝子

型はうつ病との相乗効果によってアルツハイマー病発症リスクが高まること，うつ病と認知症において海馬における脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor: BDNF）の低下や神経新生の障害が見られること，酸化ストレス（Oxidative

Stress: OS) 障害がアルツハイマー病の早期段階およびうつ病において重要な役割を果たすことなどうつ病と認知症を関連付ける病態が報告されている。これらのことからうつ病は認知症の危険因子あるいは前駆状態と考えられる。

## 2. 研究の目的

上記の背景を踏まえると、うつ病に対して有効な治療を行うことによって認知症への進展を防止できる可能性が期待される。うつ病の治療前後に神経新生などに関与する物質や、酸化ストレスマーカー値の測定を行い、いかなる変化がみられるかを検討する。さらに Apo E 遺伝子型解析を行い、認知症への進展の予知、進展メカニズムの解明、予防法の開発などによって有益な知見を得る。

## 3. 研究の方法

50歳以上でDSM-IV-TRによって大うつ病性障害、双極 I 型障害および双極 II 型障害のうつ状態と診断された入院患者を対象に抗うつ療法（薬物療法、mECT、TMS）の前後に、以下の諸検査を施行し、治療の前後でいかなる変化がみられるかを検討した。(1) OS 障害の指標として血清中 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) (ELISA 法), (2) 神経新生などに関与する物質として血清 BDNF 濃度 (ELISA 法), (3) 一般的な血算生化学検査, (4) うつ病評価尺度として、Hamilton's Rating Scale for Depression (HRSD), Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Geriatric Depression Scale (GDS), (5) 認知機能テストとして、Mini-Mental State Examination (MMSE)。さらに、全例で ApoE 遺伝子型解析を行った。

## 4. 研究成果

研究期間中に 30 例の症例をエントリーした。内訳は大うつ病性障害 22 例、双極 I 型障害で最も新しいエピソードがうつ病あるいは双極 II 型障害でうつ病性と診断された症例が 8 例であった。ApoE 遺伝子型は  $\epsilon 3/\epsilon 3$  が 22 例、 $\epsilon 3/\epsilon 4$  が 4 例、 $\epsilon 3/\epsilon 2$  が 1 例、解析不能が 1 例、検査拒否が 2 例であった。うつ病評価尺度は HRSD については治療前  $22.1 \pm 10.0$ 、治療後  $8.6 \pm 6.5$  ( $p < 0.0001$ )、BDI-II については治療前  $29.6 \pm 11.4$ 、治療後  $13.1 \pm 6.8$  ( $p = 0.0022$ )、GDS については治療前  $9.95 \pm 3.00$ 、治療後  $6.00 \pm 4.04$  ( $p < 0.0001$ ) といずれの評価尺度でも有意な改善を認めた。認知機能検査 (MMSE) では、治療前  $25.1 \pm 3.2$ 、治療後  $27.5 \pm 3.1$  と有意な改善を認めた ( $P = 0.0023$ )。治療前に認知機能の低下が見られた症例の中にはうつ病による仮性認知症としての側面を持つものが含まれると考えられたが、うつ病評価尺度の改善度と認知

機能検査の改善度に相関は見られなかった。DNA の酸化ストレスマーカーである 8-OHdG では、治療前  $6.35 \pm 3.70 \text{ ng/ml}$ 、治療後  $6.31 \pm 3.32 \text{ ng/ml}$  であり、治療前後で有意な変化は認めず ( $p = 0.67$ )、他の変量との相関も認められなかった。血清 BDNF 濃度は治療前  $18.6 \pm 7.5 \text{ ng/ml}$ 、治療後は  $19.5 \pm 7.2 \text{ ng/ml}$  であり、治療前後で有意な変化は認めず ( $p = 0.46$ )、治療前後の BDNF の変化量とうつ病評価尺度の変化量も相関しなかった。他方、血清 BDNF と各種血中指標との間の相関について、治療前、治療後、および治療前後の変化量のそれぞれに対し、直線回帰分析を行ったところ、血清 BDNF と血清コリンエステラーゼ値 (ChE) との間に有意な正相関が認められた (治療前  $r = 0.71$ ,  $p = 0.0002$ , 治療後  $r = 0.86$ ,  $p < 0.0001$ ) (図 1, 図 2)。ChE の他に総蛋白 (TP) との間で治療前に正の相関を ( $r = 0.45$ ,  $p = 0.0349$ ) (図 3)、アルブミン (Alb) との間で治療前と治療後に正の相関を (治療前  $r = 0.68$ ,  $p = 0.0006$ , 治療後  $r = 0.66$ ,  $p = 0.0007$ ) (図 4, 図 5)、さらにヘモグロビン (Hb) との間で治療前と治療後に正の相関を (治療前  $r = 0.58$ ,  $p = 0.0051$ , 治療後  $r = 0.67$ ,  $p = 0.001$ ) 認めた (図 6, 図 7)。ChE は TP, Alb, Hb とともに栄養状態の指標として老年期うつ病の抑うつ尺度と関連することが報告されている。したがって、血清 BDNF はうつ病に関連する栄養障害と並行して推移する可能性がある。他方、神経系の実験研究では BDNF による ChE の発現調節や、コリン系神経伝達による BDNF の発現調節が報告されており、末梢血中の BDNF と ChE の間に神経系で示唆されているような直接的な関連性があるかどうかは今後の検討を要する。

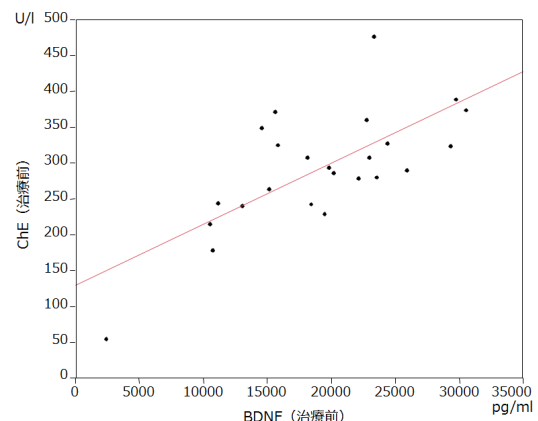


図 1 治療前におけるBDNFとChEの相関

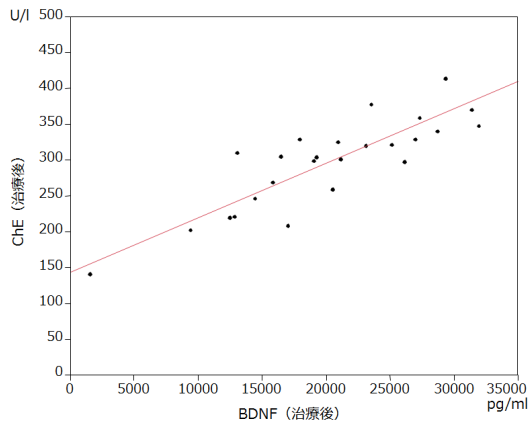


図2 治療後におけるBDNFとChEの相関

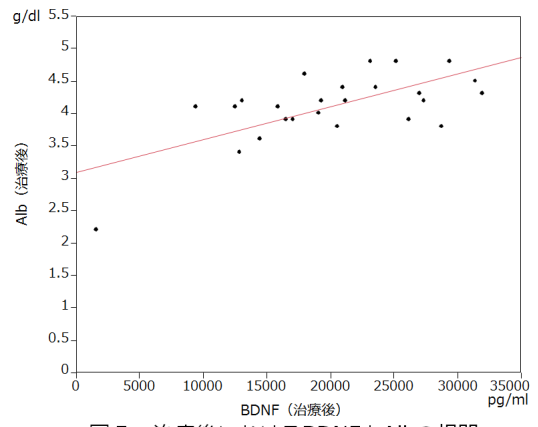


図5 治療後におけるBDNFとAlbの相関

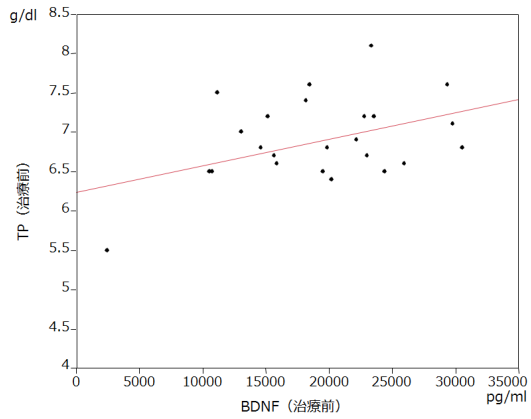


図3 治療前におけるBDNFとTPの相関

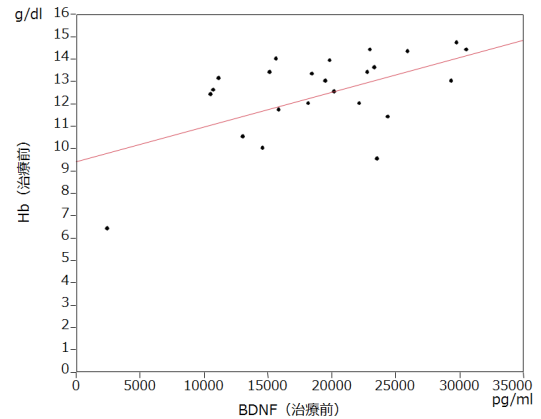


図6 治療前におけるBDNFとHbの相関

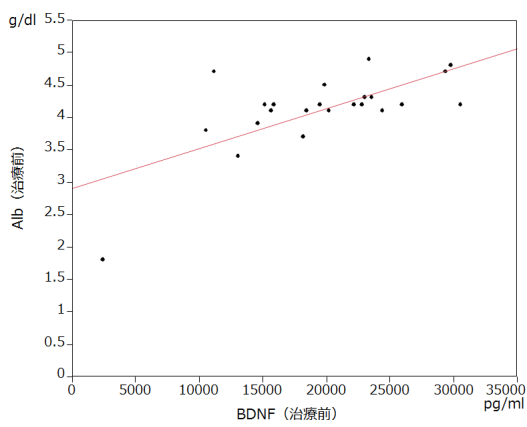


図4 治療前におけるBDNFとAlbの相関

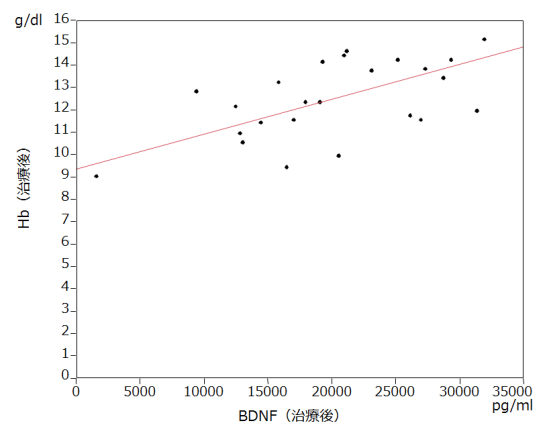


図7 治療後におけるBDNFとHbの相関

## 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)

〔学会発表〕(計1件)

①玉置寿男, 田中宏一, 布村明彦, 小林慶太, 安田あやの, 大槻正孝, 山口雅靖, 藤井友和, 北原裕一, 安田和幸, 小林 薫, 松下裕, 石黒浩毅, 本橋伸高  
初老期・老年期うつ病患者において血清中のBDNFとコリンエステラーゼは正相関する  
第27回日本老年精神医学会  
2012年6月21日  
大宮ソニックシティ

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

玉置 寿男 (TAMAOKI TOSHIO)  
山梨大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60345709

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし