

反復性うつ病の BDNF 関連分子病態および脳構造学的変化の統合的解明

山脇成人¹⁾, 松本知也¹⁾, 岡田 剛¹⁾, 淵上 学¹⁾, 岡田 怜¹⁾, 山脇洋輔²⁾, 高村真広¹⁾, 岡本泰昌¹⁾

1) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 精神神経医科学

2) 同細胞分子薬理学

【研究の背景】

うつ病の再発、再発は、慢性化や難治化に大きく関係すると考えられており、反復性うつ病の病態解明は精神科臨床で最も重要な課題の一つとなっている。最近、我々は、難治性うつ病における脳構造異常について報告したが (Machino et al., 2014)、このような脳構造異常がうつ病エピソードの反復と関連するかは不明である。また、反復性うつ病の分子病態についても明らかでない。

【目 的】

本研究では、神経保護作用を示す脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) の発現異常が反復性うつ病に関与しているのではないかと想定し、未服薬の初発および反復性うつ病患者を対象として、血中 BDNF 濃度の測定および MRI 構造画像解析を行い、反復性うつ病の BDNF 濃度変化と脳構造変化の関係について検討した。

【方 法】

アメリカ精神医学会 DSM-IV による大うつ病性障害の診断基準を満たし、今回エピソードについて未服薬のうつ病患者を対象とした。うつ病患者 (うつ病エピソード初発群 47 名、同反復群 41 名) のリクルートは、広島大学病院、および近隣の精神科クリニックで行った。健常対照者 (76 名) は、広告などによりリクルートした。研究同意取得後、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD) による症状評価、血液の採取、および 3 テスラ MRI 装置を用いた高解像度 T1 強調 MRI 画像の撮像を行った。脳構造画像解析は、全脳を対象に Voxel-Based Morphometry (VBM) 法により、灰白質体積を検討した。血中 BDNF 濃度測定は、Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 法にて行った。なお本研究は、広島大学の倫理委員会によって承認されており、研究への参加に際しすべての対象者に書面で説明し、文書で同意を得た。

【結 果】

- ① 健常群 vs うつ病群 (初発群 + 反復群)、② 健常群 vs うつ病初発群、③ 健常群 vs うつ病反復群、および④うつ病初発群 vs うつ病反復群のいずれについても、脳灰白質体積に有意な違いが見られる領域は見られなかった。うつ病群において、うつ病エピソードの回数と灰白質体積が相関する脳領域は見られなかった。全被験者において、血清 BDNF 濃度と血漿 BDNF 濃度との間に正の相関が見られた ($r=0.234$, $p<0.01$)。しかし、上記①②③④の両群間で、血清 BDNF 濃度、あるいは血漿 BDNF 濃度に有意な違いは見られなかった。

【考 察】

本研究では、うつ病群と健常者群 (上記①②③) との間で灰白質体積に有意差が見られる脳領域は見出せなかった。また

血中 BDNF においても同様に有意な差は同定できなかった。最近のメタ解析においてうつ病患者における脳構造異常が示されているが、初発の未服薬うつ病群 38 名と健常群 42 名との間に脳灰白質体積に違いが見られなかったとの報告もある (Ide et al., 2015)。また、同研究では BDNF の Val66Met 遺伝子多型の Met-carriers ではうつ病において左前頭前野の体積が有意に減少していることを報告している。本研究では初発エピソード群と反復エピソード群の両方を含む 80 名を超えるうつ病患者を対象に、うつ病の反復と脳構造および血清・血漿 BDNF 濃度との関係を検討した。その結果、うつ病エピソードの反復と脳構造変化(上記②③④)および血中 BDNF 濃度(②③④)との間には有意な関連は同定できなかった。しかし本研究では対象が比較的軽症であり、反復回数も少ないことから(平均値 1.54、中央値 1、最大 4)、今後は、中等症以上かつ反復回数が多い患者を含めて解析することにより、うつ病の反復が脳構造および血中 BDNF 濃度の変化を引き起こすか検証する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究では、反復性うつ病に特有な BDNF 濃度変化あるいは脳構造変化は見られなかったが、今後、中等症以上かつ反復回数が多い患者を加えて解析することにより、反復性うつ病の脳構造異常および分子病態に迫りたい。

【参考・引用文献】

Ide S. et al. 2015 Psychiatry Res.

Machino A., Kunisato X., Matsumoto T., Okamoto Y., Yamawaki S. 2014 J Affect Dis.