

健常人における血清中の神経栄養因子と 心理状態の関連の検討

成 田 奈緒子*・成 田 正 明**

An Association Study between Serum Neurotrophin and Psychological Status in Healthy Volunteers.

Naoko Narita, Masaaki Narita

1. はじめに

不安、抑うつ、緊張、疲労など、人間が自分の内的状態として感じるものを心理と表現するが、これは、個体の本来持つ素因と外的要因である環境の両者により決定されるとされる。医学的にこの現象と考えたときに、心理とは脳の機能そのものを指す。したがって、素因は遺伝的あるいは先天的（胎生期）に決定される脳の機能であり、環境は生後の生育環境により影響を受ける因子が遺伝子発現のレベルを変えることによって変化する脳の機能ということになる。すなわち脳内で素因と環境に影響されて脳の機能を変化させる働きを持つ可能性のある物質がヒトの心理をコントロールしている、と考えることができる。

これまでに、このような働きを持つ物質の解明についてはさまざまな研究がされているが、その中に不安や抑うつなどの心理に大きく影響を与えると考えられている因子のひとつとして、神経栄養因子の存在が注目されている。これは、脳内に存在する種々の神経細胞をとりまくグリア（神経膠）細胞から分泌されて、特定の神経を栄養し、成長と増殖を促進する働きがある。近年着目されている神経栄養因子のひとつに Brain-derived neurotrophic factor（以下BDNFと略する）がある。これは主にセロトニン神経系の栄養因子として作用していることが知られている。セロトニンはモノアミンと呼ばれる神経伝達物質のひとつであり、脳内に広く分布して、睡眠、呼吸、情動、性欲、食欲、記憶、認知など広範囲にわたるさまざまな脳機能を担っている。セロトニンが深く関わる精神心理疾患は数多く、気分障害や不安障害、また発達障害に分類されるさまざまな疾患がセロトニンの機能異常と関連づけられている。そのため、セロトニン神経の成長と増殖を直接コントロールする働きがあるBDNFがこれら疾患の発症、あるいは心理状態の変化に密接に関わっている可能性は極めて高いと考えられる。

私たちはこれまでに、さまざまな疾患の患者血清中のBDNFを測定することによって、BDNF

* なりた なおこ 文教大学教育学部特殊教育専修

** なりた まさあき 三重大学大学院ゲノム再生医学講座発生再生医学分野

値が自閉症や精神発達遅滞、てんかんなどの脳の機能疾患と関連していることをみつけ、報告してきた²⁾。BDNFはセロトニン神経の活動を決定する重要な因子であるが、必須アミノ酸であるトリプトファンから生合成されるセロトニンと違い遺伝子によりコードされる蛋白質であるため、体内で発現が制御される。遺伝子からの発現様式は、先天的に規定されている部分もあるが(素因)、生後に、ストレスを初めとするさまざまな外的因子の影響を受けて変化をすることも知られている(環境)。また、BDNFの海馬における発現の変化をきたす一塩基置換が、記憶や認知などにダイレクトに影響している事実も近年報告されており³⁾、ヒトの心理そのものにBDNFの発現量が大きく関わっている可能性を示唆するデータであると考えられる。

そこで今回私たちは、心理を科学的に分析することを目的とする研究のパイロットスタディとして、健常人における心理状態を各種の質問紙法によって把握すると同時に、血清中のBDNFを測定し、両者の連関を検討することにした。

2. 対象と方法

対象は健康な大学生と大学院生のボランティア19名(男性5名 女性14名、平均年齢26.55歳)。全員に研究の主旨を説明し、同意を得たうえで行った。まず、被験者に質問紙法による心理検査を行った。用いた心理検査は、日本版STAI状態・特性不安検査(三京房)、日本版CES-Dうつ病自己評価尺度(三京房)、日本版POMS(金子書房)の三種類である。心理検査質問紙への記入後、静脈血を採取し、1000gで10分間の遠心分離により血清分離を行って、上清を -20°C で凍結し測定日まで保存した。血清BDNFの測定は、市販のキット(Emax Immunoassay systems, Promega, Madison, WI, USA)を用いてELISA法を用いて行った。得られた結果は匿名にて集計処理し、それぞれの心理検査のプロトコルに従い正常群と異常傾向群に分類した上で、この二群間の平均の差をt検定を用いて統計学的に検討した。

3. 結果

心理検査と血清BDNF値の測定結果の概要を表1に示した。19例の血清BDNF値の平均は、 $20.14 \pm 3.94 \text{ ng/ml}$ (mean \pm SD)であった。心理検査の結果は正常群と異常傾向群に分類した。CES-Dの結果は、得られた点数が16点未満を正常群、16点以上を異常傾向群(気分障害群)とした。STAIの特性不安、状態不安とも採点結果を男女別の日本人の基準値にあてはめ、レベルI~IIIを正常群、レベルIV、Vを異常傾向群(不安が高い傾向)とした。POMSもそれぞれのカテゴリの採点結果を男女別の日本人基準値にあてはめ、基準値以下を正常群、基準値を超える群を異常傾向群、とした。CES-D、STAI、そしてPOMSの疲労(F)について、異常傾向群が血清BDNFの高値群に集積する傾向がみられた。

次に、各心理検査の結果を、正常群と異常傾向群に分け、血清BDNF値との相関を示すグラフに表した(図1~4)。CES-DとSTAI-T、そしてPOMS疲労では、正常群のBDNF平均値と異常傾向群のBDNF平均値の差が大きい傾向がみられた。それぞれの心理検査において正常群と異常傾向群の二群間の平均値の差をt検定で統計学的に検討した結果では、どれも5%以下の水準を満たす有意差はみられなかったが、CES-DとSTAI-Tの結果は、正常群と異常傾向群でいずれも $p=0.073$ と有意傾向がみられた。

表1 血清BDNF値および心理検査結果のまとめ

No.	serum BDNF (ng/ml)	CES-D	STAI		POMS			
			特性不安	状態不安	緊張-不安 (T-A)	抑うつ-落ち込み (D)	怒り-敵意 (A-H)	疲労 (F)
1	14.62	正常	正常	正常	正常	傾向あり	正常	正常
2	14.73	正常	高い	正常	正常	正常	正常	正常
3	15.24	気分障害	高い	高い	正常	正常	正常	正常
4	15.98	気分障害	高い	高い	正常	正常	正常	正常
5	16.48	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
6	17.23	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
7	17.55	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向	正常	異常傾向	正常
8	18.92	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
9	19.12	正常	正常	正常	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向
10	19.25	正常	正常	正常	異常傾向	異常傾向	正常	異常傾向
11	20.78	異常傾向	異常傾向	異常傾向	正常	正常	正常	異常傾向
12	21.71	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
13	22.41	異常傾向	異常傾向	異常傾向	正常	正常	正常	正常
14	22.55	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向
15	22.91	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向	異常傾向
16	23.70	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
17	25.28	異常傾向	異常傾向	異常傾向	正常	正常	正常	正常
18	26.57	異常傾向	異常傾向	異常傾向	正常	異常傾向	異常傾向	異常傾向
19	26.85	異常傾向	異常傾向	異常傾向	正常	正常	正常	正常

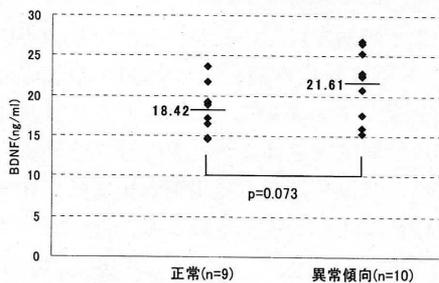


図1 血清BDNF値と日本版CES-Dうつ病自己評価尺度の相関

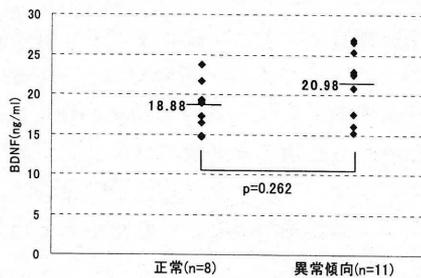


図2 血清BDNF値と日本版STAI特性不安検査の相関

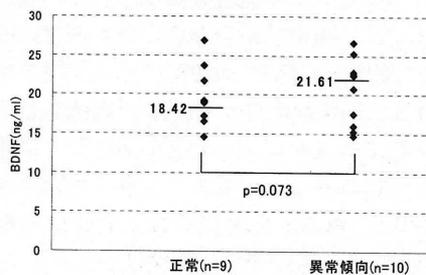


図3 血清BDNF値と日本版STAI状態不安検査の相関

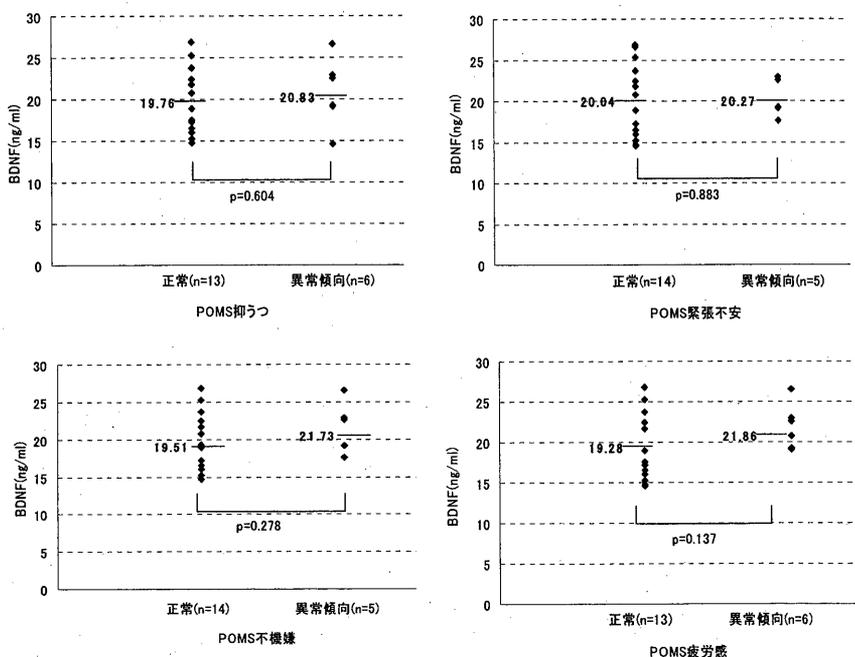


図4 血清BDNF値と日本版POMS検査結果の相関

4. 考察

神経伝達物質セロトニンはさまざまな脳機能を担うことが知られているが、なかでも抗不安作用は極めて特異的であり、近年では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) が気分障害や不安障害を初めとする各種の精神心理疾患の第一選択薬になっている⁹⁾。セロトニンは食物中から摂取される必須アミノ酸であるトリプトファンから分解生成されるが、その分泌を制御するセロトニントランスポーター遺伝子の発現は、プロモーター領域にある発現制御領域に存在する多型によって個体差があり、これが不安を感じやすい性格傾向と一致することも、近年報告されている⁹⁾。

今回私たちが着目したBDNFは、セロトニン神経系に特異的に作用を持つ神経栄養因子であり、セロトニントランスポーターと同様に、遺伝子により制御されている。このため、多型による発現量の違いなどの先天要因、および脳内のストレス物質の多寡による発現制御など、多様な制御機構が働いていることが予測される。今回得られた結果では、検体数が少ないこともあり、統計学的に明らかな有意差はみられなかった。しかし抑うつ傾向を評価するCES-Dと、不安の中でも状態不安、すなわち記入時の不安レベルを表すSTAI-Sで異常傾向群がBDNFの高値を示す傾向にあり7%の有意傾向がみられたことは、この二者が特にセロトニンが大きく関与している心理状態であることを示唆して大変興味深い。また、私たちは以前にセロトニントランスポーター遺伝子の多型と、慢性疲労症候群の連関を報告しており¹¹⁾、POMS疲労における異常傾向群がBDNFの高値群に比較的多かったことも何らかの関連を示唆するものであり興味深い。

今回は健常者の少人数におけるパイロットスタディであるが、今後、検体数を増加して同様の

検索を行い、BDNFの値の増大と心理検査における異常傾向の連関をさらに詳細に検討したい。また、気分障害、不安障害、そして慢性疲労症候群などの疾患群においても同様の検索を行い、これらの疾患におけるBDNFの診断的有用性についても検討していきたいと考えている。

参考文献

- 1) Zhou FC, Sari Y, Zhang JK et al. Prenatal alcohol exposure retards the migration and development of serotonin neurons in fetal C57BL mice. *Brain Res Dev Brain Res*. 2001;126 (2): 147-155.
- 2) Miyazaki K, Narita N, Sakuta R et al. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain Dev*. 2004; 26 (5): 292-295.
- 3) Egan MF, Kojima M, Callicott JH et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112 (2): 257-269.
- 4) Owens MJ. Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond. *The Journal Of Clinical Psychiatry*. 2004;65 (Supplement 4): 5-10.
- 5) Lesch KP, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274 (5292): 1527-1531.
- 6) Murakami F, Shimomura T, Kotani K et al. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *Journal of Human Genetics*. 1999; 44 (1): 15-17.
- 7) Narita M, Nishigami N, Narita N et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochemical And Biophysical Research Communications*. 2003; 311 (2): 264-266.