

メンタルヘルスに関する運動疫学：うつ病態と脳由来神経栄養因子(BDNF)の観点から

西地, 令子
九州大学人間環境学府行動システム専攻 | 聖マリア学院大学

熊谷, 秋三
九州大学健康科学センター

<https://doi.org/10.15017/13949>

出版情報：健康科学. 31, pp.21-36, 2009-03-30. Institute of Health Science, Kyushu University
バージョン：
権利関係：

— 総 説 —

メンタルヘルスに関する運動疫学
— うつ病態と脳由来神経栄養因子 (BDNF) の観点から

西地令子¹⁾, 熊谷秋三^{2)*}

The effect of exercise on mental health—From the viewpoint of the pathogenesis of depression and brain-derived neurotrophic factor

Reiko NISHICHI¹⁾ and Shuzo KUMAGAI^{2)*}

Abstract

Depression is a common mental disorder characterized by sadness, loss of interest in activities and by decreased energy. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the key molecules modulating brain plasticity. Accumulating evidence has suggested a link between BDNF and depression. Animal studies demonstrated the production of BDNF and its tyrosine protein kinase receptor (trkB). In human studies, the BDNF level and BDNF mRNA in the brain decreased in patients with major depression. Furthermore, several studies demonstrated the serum BDNF levels of patients with major depression were lower than those of a control group, and the BDNF levels correlated negatively to scores for depression. Incidentally, exercise showed the beneficial effects on mental health in depressed sufferers, and recent studies demonstrated that exercise was hypothesized to regulate antidepressant-related mechanisms. Animal studies suggest that exercise may enhance neurobiological processes that increase the BDNF level and BDNF mRNA in the brain of the animals. However, the mechanism remains unresolved at present. Furthermore, there is no consensus on the serum BDNF response to the exercise in humans. We need further studies to examine the associations between serum BDNF level and exercise in depression.

Key words : brain-derived neurotrophic factor (BDNF), exercise, depression

(Journal of Health Science, Kyushu University, 31: 21-36, 2009)

1) 九州大学人間環境学府行動システム専攻 Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University, Fukuoka, Japan, 聖マリア学院大学 St.Mary's College, Fukuoka, Japan

2) 九州大学健康科学センター Institute of Health Science, Kyushu University, Fukuoka Japan

*連絡先：九州大学健康科学センター〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1 Tel/Fax : 092-583-7853

*Correspondence to : Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga-koen 6-1, Kasuga, Fukuoka, Japan

Tel/Fax : +81-92-583-7853 E-mail : shuzo@ihs.kyushu-u.ac.jp

1. はじめに

1) WHOのメンタルヘルス対策

世界保健機構(WHO)は、2008年10月9日、2002年の“55th World Health Assembly”に次いで“Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) – Scaling up care for mental, neurological, and substance use disorders”対策を提唱し、メンタルヘルスの改善の必要性をアピールした。WHOは、メンタルヘルスを基本的な健康要素の1つと位置づけている。mhGAPにおいて、成人における精神疾患の生涯有病率は12.2–48.6%、12か月の有病率は8.4–29.1%と見積もり、メンタルヘルス障害が健康課題として重要であることを報告している¹⁾。さらに、mhGAPにおいては、メンタルヘルス問題を「うつ病」、「統合失調症と他の精神疾患」、「自殺」、「てんかん」、「認知症」、「アルコール依存症」、「薬物依存症」、「子どもの精神疾患」の8つの領域に分類し、各領域における介入方法や今後の施策が記載されている。特に、第1にあげられたうつ病(depression)においては、WHOによれば、うつ病(depression)は、DALYs(disability-adjusted life years: 障害調整生存年数)を多く失う要因になりうることから¹⁾、メンタルヘルス障害の中でも重要な健康課題と考えられている。

2) 我が国のメンタルヘルスの現状

わが国においてもメンタルヘルス障害は、自殺者数の増加や職場でのメンタルヘルス悪化等、重要な健康課題の1つになっている。厚生労働省の患者調査によると、精神障害や行動の問題で医療機関を受診している人は、近年増加傾向を示し、平成17年の患者推計調査では受療率(人口10万対)は431である。その中でも、特に気分障害(うつ病など)の増加が目立っており、その受療率(人口10万対)は、平成8年の48が平成17年には82と倍増している²⁾。

さらに、厚生労働省の人口動態統計による自殺死亡数の推移は、戦後増減を繰り返しながらも増加傾向を示し、平成10年には3万人を超え、それ以来はほぼ同水準で推移している。平成17年における自殺死亡者数は30,553人で、死亡率(10万対)は24.2、死因の第6位となっている²⁾。多くの研究により、自殺とうつ病及びうつ症状との

関連性が実証され、うつ病やうつ症状などが自殺行動につながることから、これらの早期の解決が望まれている。

また、平成14年度の労働者健康状況調査結果によると、自分の仕事や職業生活に関して「強い不安、悩み、ストレスがある」とする労働者は約6割を占め³⁾、ストレスを感じている労働者の率が高いことを示している。平成18年4月に「労働者の心の健康の保持増進のための指針」を打ち出し、更なるメンタルヘルス対策に取り組むよう推進している。しかし、厳しい経済環境、企業間の競争の激化、人事労務管理の変化等を背景に、その改善は十分とは言えない。

以上のように、メンタルヘルス障害、特にうつに関する問題は、我が国だけでなく世界的にも緊急な健康課題である。今後はメンタルヘルスに関する調査研究等により、その発症メカニズムの解明を行い、さらには、介入・治療法だけでなく早期発見、改善・予防策を講ずることが必要である。そこで本総説では、メンタルヘルスの障害の中で、第1にあげられるうつ病とうつ症状に焦点をあて、特にうつ病の病態機序の1つとして注目されている脳由来神経栄養因子及び運動の予防的役割に関して要約する。これにより、今後のうつ病やうつ症状の早期発見や改善・予防の可能性について考察する。

2. うつ病とうつ症状に関する疫学とうつ病の診断

1) うつ病の疫学

うつ病は、現在では気分障害(mood disorder)と総称されているが、古代からある病気とされ、精神疾患の中で最も頻度が高い疾患である。うつ病は長期間の治療を要し、さらに再発率が高く、経済的・社会的損失にも繋がる。さらに、自殺だけでなく糖尿病や心疾患などの身体疾患との関連性も認められている。わが国の疫学的調査によれば、大うつ病(DSM-IV分類)の生涯有病率は3-7%と低いが⁴⁾、欧米では10-20%程度と高い率が報告されている^{6),7)}。また、すべての地域においても、大うつ病の女性の有病率は男性の約2倍と上回っているが、双極性障害については性差は認められない^{5),6)}。大うつ病の平均発症年齢は、およそ40歳であり、20~50歳までが半数を占め

るが⁶⁾、小児や高齢者の発症も少なくない。DSM-IV-TR 分類における Kaplan らの生涯有病率を表 1 に示した⁶⁾。

表 1 DSM-IV-TR の気分障害の分類と生涯有病率 (Kaplan et al., 2003)

気分障害	生涯有病率
うつ病性障害	
大うつ病障害	女性で 10-25%, 男性で 5-12%
気分変調障害に重畳し, 再発性, 病相間に完全寛解を伴うもの	大うつ病性障害の約 3%
気分変調障害に重畳し, 再発性, 病相間に完全寛解を伴わないもの (二重うつ病)	大うつ病性障害の約 20-25%
気分変調性障害	約 6%
双極性障害	
双極 I 型障害	0.4-1.6%
双極 II 型障害	約 0.5%
双極 I 型障害または双極 II 型障害, 急速交代症	双極性障害患者の 5-15%
気分循環性障害	0.4-1.0%
一般身体疾患を示すことによる気分障害	
特定不能の気分障害	

Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000 からの資料を引用

2) うつ病の診断

うつ病は、20 世紀初頭 Kraepelin によって、躁うつ病という病態の大きな枠組みに組み込まれ、その後、この概念は、原因診断法と呼ばれる診断法に発展した。原因診断法においては、うつ病の背後にある原因を推定して、内因性うつ病、神経症性うつ病、器質性うつ病などと分類して診断された^{5),6)}。しかし、原因診断法によるうつ病の診断は医師間差、地域差などの診断の混乱を招き、1980 年、米国精神医学会 (APA) によって、DSM-III が導入され、操作的診断法が診断に用いられるようになった。最新版の DSM-IV-TR においては、うつ病は、双極性障害、うつ病性障害、一般身体疾患を示すことによる気分障害、特定不能の気分障害に分類されている^{6),7)} (表 1)。また、世界保健機構 (WHO) が作成する国際疾病基準の ICD-10 (国際疾病分類第 10 改訂版) においては 7 つに分類されているが、現在では、同様の診断法が用いられている⁸⁾。

操作的診断法では、従来の心因か内因性などの区別をつけずに、基準を満たすほどの抑うつ状態

があればすべてうつ病と診断される。うつ病は、「死別反応でない、2 週間以上にわたり毎日続き、生活の機能障害を呈している」と定義され、例えば「大うつ病エピソード (Major Depressive Episode)」診断においては、表 2 に示す症状が 5 項目以上あれば大うつ病と診断される。但し、うつ病の中核症状である「抑うつ気分 (憂うつ感、または異常な悲しみ)」と「興味・喜びの喪失」が一定期間続くことが条件とされている^{6),7)}。また、うつ病診断においては、うつ病とうつ状態

表 2 大うつ病エピソード (DSM-IV-TR)

- 1) ほとんど一日中、ほとんど毎日の抑うつ気分
- 2) ほとんど一日中、ほとんど毎日の、すべて、またはほとんどすべての活動における興味または喜びの喪失
- 3) 著しい体重の減少、あるいは体重増加、またはほとんど毎日の、食欲の減退または増加
- 4) ほとんど毎日の不眠または睡眠過多
- 5) ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止
- 6) ほとんど毎日の易疲労性、または気力の減退
- 7) ほとんど毎日の無価値観または過剰か不適切な罪責感
- 8) 思考力や集中力の減退、または決断困難がほとんど毎日にみられる
- 9) 死についての反復思考、自殺念慮、自殺企図、または、自殺するためのはっきりした計画

上記のうち 5 つ (またはそれ以上) が同じ 2 週間の間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも 1 つは、(1) 抑うつ気分または (2) 興味または喜びの喪失である。

注: 明らかに、一般身体疾患、または気分不一致しない妄想または幻覚による症状は含まない。

American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, Text Revision*, 2000 (高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳(2002):DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引, 医学書院) から引用

表 3 抑うつ症状を示すことが多い精神疾患

抑うつ気分を伴う適応障害
アルコール使用障害
不安障害
全般性不安障害
混合性不安抑うつ障害
パニック障害
外傷後ストレス障害
強迫性障害
摂食障害
神経性無食欲症
神経性大食症
気分障害 (殆ど)
統合性失調症
統合失調性様障害
身体表現性障害 (特に身体化障害)

井上令一, 四宮滋子監訳: 気分障害, カプラン臨床精神医学テキスト第 2 版(2006) - DSM-IV-TR 診断標準の臨床への展開一, Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry Behavioral Science/Clinical Psychiatry*, 9th Edition, メディカル・サイエンス・インターナショナルから引用, 著者が一部改変

(抑うつ症状)は区別され、他の精神疾患や中枢神経系の疾患、内分泌疾患などの身体疾患からくるうつ症状は、気分障害とは診断されない。さらに、ライフイベントなどからくる一過性の心理的なストレスに起因する抑うつ症状は、不安障害に分類され、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) などとして区別されている (表3) ⁷⁾。

3) うつ病の治療と亜型・分類

うつ病の治療は、抗うつ剤による薬物治療あるいは電気けいれん療法の身体療法と認知行動療法などの心理療法が通常用いられる。薬物療法は、1950年代に三環系抗うつ薬:イミプラミンとモノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI) の抗うつ効果をもった薬の発見以後、殆どがその系列の薬物を使用されている。うつ病患者の約 80-90%は、薬物療法や電気けいれん療法によって症状が改善し、うつ病の主要な治療法になっている。しかし、薬物療法などの身体療法単独よりも、認知行動療法などの心理療法を併用した方が治療効果は高く、再燃性は低いことも実証されている ⁹⁾。

しかし、DSMは様々な症状を細分化しカテゴリーに分類したものであり、病気を障害として捉えている。また、特に DSM-IVはそれを統計的の処理したものであり、この診断法の性格上、異なる原因の障害を「ひとくくりにした」ものではないかという批判も多く、うつ病は単一疾患ではなく種々の原因やさまざまな病理過程によって生じる不均衡な症候群との考え方も提唱されている ⁹⁾。

最近では、抗うつ薬に対する反応の違いや症状や経過などの違いから、うつ病をいくつかの亜型や分類に分け治療する試みもある ^{5),9)}。また、STAR*D (The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) と呼ばれる治療アルゴリズム研究 ⁹⁾は、薬物反応性を用いてうつ病亜型を同定する試みで、その1つと考えられる。STAR*Dにおいては、うつ病患者を対象として、その抗うつ剤の反応によって段階的に治療導入するものである ¹⁰⁾が、2006年の大規模な研究においては、5段階と更に細分化されている ¹¹⁾。さらに、以前はうつ病と抑うつ反応を厳しく分けられていたが、最近では、その境界は不鮮明になっており、抑うつ反応もうつ病の中にも含める考え方が主流となっている ⁵⁾。

3. うつ病の病態仮説と脳由来神経栄養因子

1) うつ病の発生機序説

以上のような診断と治療の問題は、気分障害 (うつ病) の原因やその発症機序について未だ明らかにされていないことが原因の1つと考えられる。うつ病の発症機序については、うつ病関連遺伝子と環境要因との間で生じる「交互作用」 (gene-environment interaction; γ GE) が知られている ¹²⁾。遺伝的関与については、双極性障害においては双生児研究から一卵性双生児の一致率は60%とされるが、単極型の場合は40%前後とされている ⁵⁾。概ね、うつ病性障害においては、その家族研究や双生児研究から遺伝的関与は30-50%程度とされており ⁹⁾、これは生活習慣病の危険因子である糖尿病や高血圧などとほぼ同程度である。

うつ病の環境要因としては、第1にストレスがその発症に関連しているとする研究報告が多い。気分障害は、遺伝的要因とともに環境要因、とりわけ胎生期から思春期までの養育環境ストレスが脳に可塑的変化を引き起こし、それらの個体が成長後にストレス性刺激に曝されると発症するという生物学的脆弱性仮説が提唱されている ^{5),9),13)}。1944年から45年にかけての冬のオランダで、妊娠中期と後期に飢餓状態を経験した男子は有意に気分障害の発生頻度が高く、胎生期の生育環境の影響が神経系の発達に影響し、気分障害の発症の脆弱性を形成した可能性が示唆されている ¹³⁾。さらに、親からの虐待体験や不仲、離婚などによる養育環境に曝された経験は、成人後の気分障害に関連し、危険因子となるとの報告もある ¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。

2) うつ病の病態仮説

一方、うつ病の病態仮説として代表的なものに「モノアミン (MA) 仮説」、「ストレス仮説」及び「神経可塑性仮説」がある ⁹⁾。MA 仮説は、抗うつ薬の発見とその作用機序の研究から始まった ⁶⁾。イミプラミンがセロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、MAOI のイプロニアジドがモノアミン酸化酵素の阻害作用があり、うつ病を誘発する薬剤と知られるレセルピンは神経終末の MA を枯渇させる ^{5),9),18)}。これらのことから、うつ病では MA の減少が第1にあり、それ

を元のレベルに戻すことで治療効果が現れるとする「MA 仮説」が提唱されてきた。しかし、抗うつ剤の作用機序に比較して抗うつ効果は1ヶ月期間が必要とすることなどの矛盾点もあり、MA作用を状態マーカーや回復機序とする捉え方もあり、さらに、この機序だけではうつ病態を説明できないことが判明してきた⁹⁾。

次にげっ歯類等の動物行動モデルや前述の発症機序におけるストレスの関与、さらに近年の研究における海馬ニューロンのストレスに関連した委縮や欠損が、ストレスがうつ病の病態生理に関連していることなどからストレス仮説が提唱された⁹⁾。ストレスによって、視床下部—下垂体—副腎皮質系 (HPA システム) における活性化や中枢神経システム (central nervous system, CNS) や身体の変化が起こることはよく知られている。ストレス下では、視床下部室傍核 (PVN) の小細胞から副腎刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 放出ホルモン (corticotropin releasing hormone, CRH) が産出されるが、CRH は軸索を経て門脈中に分泌される。PVN の CRH 神経細胞の一部は同時にバゾプレッシン (VP) を産生し、下垂体門脈中に CRH と共に分泌されて ACTH 分泌刺激に協調して働く。ACTH は血液循環にて運ばれ、副腎皮質からグルココルチコイド (GC) を分泌する¹⁹⁾。また、CRH は視床下部弓状核の POMC 含有神経にも連絡し、鎮痛作用のある POMC (proopiomelanocortin) や他のオピオイド (Opioid) を産生分泌する。さらに、分泌された GC は全身代謝にも強い影響を及ぼすが、脳部位にも直接作用する。この HPA の亢進は、分泌された GC 上昇によって制御され、さらには、ノルアドレナリン (NA) 神経系によっても制御されて、CRH, VP, NA 神経系は、複雑なネガティブのループを形成している¹⁹⁾。さらに、CRH, VP, NA 神経系は、中枢のセロトニン系 (5-HT) 系、アセチルコリン (Ach) 系、 γ -アミノ酪酸 (GABA)

ベンゾアゼピン系及びオピオイド系によっても調節されている。さらには海馬においてもミネラルコルチコイド受容体 (MR) を通して、GC の HPA 系に対する抑制作用の働きがある¹⁹⁾ (図 1)。

この慢性的なストレスによる持続的な GC 上昇は、CRH/VP 神経細胞の GC 受容体はダウンレギュレートされることで、その抑制作用は阻害され

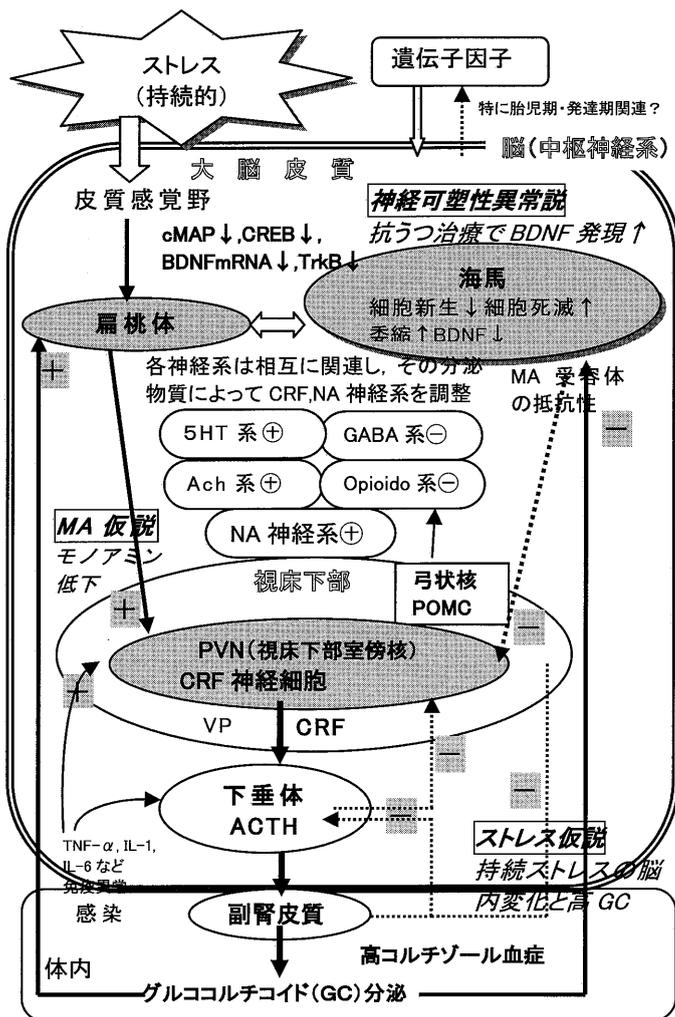
GC の高値は持続する。適正な範囲内での GC は、海馬機能を増強し認知機能を強める。しかし、持続的な GC 高値は、海馬の神経細胞—特に CA3 の神経細胞に障害的に働き、同部位の樹上突起の枝分かれや、グルタミン酸受容体の存在するスパイン数を減少させ⁹⁾、特に海馬歯状回では神経細胞新生現象に抑制的に作用する¹⁹⁾。これにより海馬の抑制作用が弱まり、さらに、血中 GC, CRH などが増加するなどの悪循環をもたらす。このような状態がうつ病の病態として想定されている⁹⁾(図 1)。

実際、高コルチゾール血症などの HPA 系の過剰な反応が多く、うつ患者に認められ、これらの異常は治療によって回復することが報告されている²⁰⁾⁻²²⁾。さらには、一部のうつラットやうつ患者において、神経細胞減弱と考えられる海馬の萎縮が認められている^{23),24)}。

3) うつ病の神経可塑性異常仮説と脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor : BDNF) の作用

このストレス仮説に基づく研究は、近年提唱されているうつ病の「神経可塑性異常仮説」にも寄与している。不朽化ストレスの負荷により、ラットの GC 濃度が上昇することによって、海馬において神経の可塑性に重要な役割を果たす脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) の産生が低下することが報告された²⁵⁾。つまり、この説は、うつ病の発症がストレスなどによる海馬障害が BDNF の発現低下に関与しており、うつ状態を示すことや、逆に抗うつ治療によって BDNF が増加し、うつ症状が改善するなど、多く研究エビデンスにより唱えられている。

BDNF は、神経成長因子 (NGF) やニューロトロフィン 1-4 (NT-1, NT-3, NT-3, NT-4) 神経栄養因子ファミリーの 1 つで脳の大部分に広く存在し、成体脳では最も多いとされる。BDNF は、神経の成長、分化、生存を保護及び神経の可塑性に影響する特性を有し、学習や記憶機能において重要な役割を担っている。BDNF は、主に海馬や皮質においてのニューロンで産生し、シナプスのコード化や容量を調整したりする²⁶⁾。神経活動—すなわち情報を転写している間、BDNF 転写遺伝子を刺激し、樹状突起棘において BDNF mRNA を輸送し、BDNF タンパクをシナプス間隙に放出する。



本来の作用が過剰・強化 本来の作用が減弱
 +は誘発, 増強 -は抑制, 減弱として働く
 小牧元(2005): 内分泌学的研究, ストレス研究の方法論, ストレスの
 辞典, 朝倉書店を参照し, 著者にて加筆・改変

図1 ストレス反応とうつ病の病態仮説の概要

また BDNF は, TrkB との結合によってニューロンの前シナプスと後シナプス部位の双方において活動し, シグナル伝達複合物 BDNF-TrkB エンドソーム(エンドサイトーシスで形成されるリソソームへの運搬小胞)に内部化される²⁷⁾。BDNF は, 強められたシナプス伝達と神経の興奮性により, シナプス変化を調整する働きも有する²⁸⁾。実際, BDNF 欠損マウスは, シナプス神経支配が減少し, シナプス小胞タンパクが減少していることが観察されている^{26),29)}。このように, BDNF は正常なシナプス伝達に重要であり²⁹⁾, シナプスの機能は神経新生や可塑性にも影響を与える。

4) うつ病と BDNF との関連性

BDNF とうつ病との関連性には, 多くの動物実験, ヒトの死亡解剖, うつ病や抗うつ剤の効果の研究成果に基づいている。うつモデルラットの脳内 BDNF 含有量が低く^{30),31)}, うつ治療後のラットの脳において BDNF 産生増加することが報告されている³²⁾。さらにヒトにおいても, うつ病患者の脳内 BDNF 濃度および BDNFmRNA 発現が低下しており^{33),34)}, 自殺者やうつ患者の脳領域, 特に海馬での遺伝子転写因子である cAMP 応答配列結合タンパク要素 (cyclic-AMP response-element binding protein, CREB) BDNF, TrkB 受容体のレベルが低下していることが観察されている^{35),36)}。

また, BDNF 関連遺伝子関与において, ヒト型 BDNF の前駆体 (proBDNF) として合成され, プロアテラーゼにより成熟 BDNF には変換されるが, BDNF の遺伝子多型は成熟 BDNF に存在しない。BDNF には 66 番目のバリンがメチオニンに置換する多型 (Val66Met) があること知られている。この Val66Met 型は, エピソード記憶や海馬機能と関連していると考えられている^{37),38)}。さらに, Met 型 BDNF は動物実験によって BDNF の分泌を低下させることや³⁹⁾, ヒト Val66Met 多型とうつ病との関連性も報告されている⁴⁰⁾。これらの成果は, ヒト BDNF の Val66Met 多型が BDNF の機能異常—分泌異常低下などをさせることによって, うつ病などの精神疾患を引き起こしている可能性を示唆しているが, 大規模な研究によって, BDNF の Val66Met 多型と大うつ病との関連性に有意な差は認められなかった⁴¹⁾。しかし, 最近の研究により Val66Met でなく Met BDNF 対立遺伝子がうつ患者の海馬の重量や自殺行動に関連することが報告された^{42),43)}。さらに, うつ病の発症と関連性があるとされる胎児期や発達期におけるストレスが, BDNF の発現や BDNF 遺伝子を減弱させることから^{44),45)}, うつ病発症への BDNF 関連の遺伝子関与も否定できない。また, BDNF mRNA 発現には, 性差も確認されており^{31),46)}, このような事実はうつ病発生の性差に関与しているかもしれない。いずれにしても, うつ病の発症や病態の背景要因として, BDNF 関与は重要な鍵となる。

5) うつ病, うつ症状と血中 BDNF の関連性

一方, うつ病患者の脳内 BDNF mRNA の発現やその受容体である TrkB 受容体低下だけでなく, 血中 BDNF も健常者コントロール群と比較して有意に低いことが報告されている^{47),48)}。さらに, 大うつ病患者の血清 BDNF が抗うつ剤や電気けいれん療法 (ECT) などの治療後に増加するとの成果も報告されている⁴⁸⁾⁻⁵¹⁾。さらに, Karge ら⁴⁷⁾の研究においては, 血清 BDNF とうつスコア (Montgomery-Asberg-Depression Rating Scale, MADRS) との間に有意な負の相関 ($r=-0.49$, $P=0.007$) が報告され, 同様に Shimizu ら⁴⁹⁾の研究でも, 血清 BDNF とうつスコア (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) との間に負の相関 ($r=-.350$, $p=.045$) が追認されている。

他方, うつ病だけでなく, 統合失調症, 摂食障害や認知症⁵²⁾などの精神障害においても血中 BDNF の有意な低下が報告されている⁵²⁾⁻⁵⁴⁾。また, うつ病でない健常者においても, 血中 BDNF とうつ症状スコアやジョブストレスとの間に負の相関が報告されており^{55),56)}, メンタルヘルス状態—特にうつ症状とストレスとの関連性も示されている。

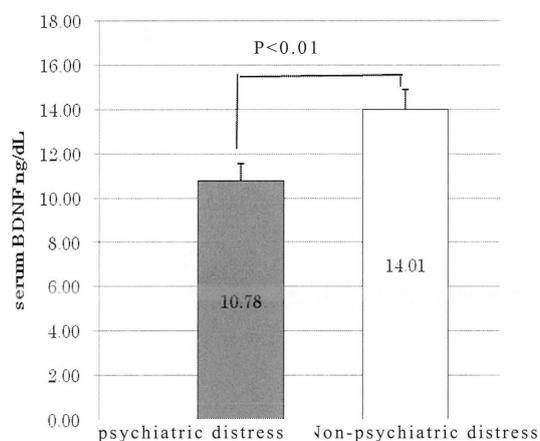


図2 透析患者における精神的健康度区分による血清 BDNF の差異

我々の研究⁵⁷⁾においても, うつ病や精神疾患と診断されていない透析患者 79 人における精神的健康状態と血清 BDNF の関連性を検証した。精神的健康度評価として 30 項目の General Health Questionnaire (GHQ) 検査を使用して調査を行った結果, GHQ 総得点と血清 BDNF との間に有意な負の相関 ($r=-0.23$, $p < 0.05$) が認められた。また, GHQ のサブスケールである「不安とうつ状態」との間

にのみ有意な負の相関 ($r=-0.37$, $p < 0.01$) 関係を認めたが, 他のサブスケールとの間には有意な相関は認められなかった。さらに, GHQ の cut-off point (6-7 点) に従い, 精神的健康不良群 (psychiatric distress group: 39 人) とそうでない群 (non-psychiatric distress group: 38 人) を対象に, 両群の年齢, 性, BMI, 糖・脂質代謝指標, 認知機能検査, 合併症の保有率等の比較を行った。その結果, psychiatric distress 群は, non-psychiatric distress 群に比較し, 血清 BDNF の平均値が有意に低かった ($p < 0.01$) (図 1)。透析患者はインスリン抵抗性を有し, 糖・脂質代謝異常を合併するケースが多いが, 両群に有意な差は認められなかった。さらに, 対象者を血清 BDNF 水準で 3 等分し (高レベル, 中レベル, 低レベル), GHQ 得点を比較した。高レベル群に比較し, 低レベル群の GHQ 総得点の平均値は有意に高く (5.0 ± 4.2 vs 9.0 ± 6.6 , $p < 0.05$), psychiatric distress の出現のオッズ比は, 4.78 [95% 信頼区間: $1.46-15.61$] が観察され, 血清 BDNF 低レベルの者は高レベルの者に比較し, 精神的健康不良になるリスクが約 5 倍であった。さらに, 若年健常者における研究 (未発表資料) においても, 同様に GHQ 得点及びサブスケールである「不安とうつ状態」と血清 BDNF との間には負の相関関係が認められた。

これらの研究は, うつ病患者以外においても, うつ症状や不安が血清 BDNF と関連する可能性を示唆している。さらに, Lang ら⁵⁶⁾の健常者における血清 BDNF とうつスコア (NEO-FFI) との間に負の相関 ($r=-0.212$, $p=0.022$) が報告されている。さらに, Onen ら⁵⁸⁾のバーンアウト症候群の研究においては, バーンアウト者は健常者に比較し血清 BDNF が低く, かつうつ症状と間に有意な負の相関を示し, 血中 BDNF の高値がストレスとの関与を示唆している。

以上の研究成果や, 血中 BDNF はうつ病だけでなく, メンタルヘルス状態—特にうつ症状やストレス症状と関連することが示唆された。また, うつ病患者の血中 BDNF 研究において, 血中 BDNF の反応が抗うつ剤の種類や気分障害の別の型—双極性障害においては減弱しないとの報告もある^{59),60)}。さらに, 他の精神障害—特に摂食障害においても, 彼らの血中 BDNF の変化には, 未だ一致した結果が得られていない^{53),61)}。これらは, 前

述の STAR*D などの抗うつ反応の差異やうつ病の重症、診断法の問題と関連があるかもしれない。つまり、血中 BDNF 値とうつ病の関連性は、うつ病の発症や病態機序の差異に依存しているかもしれない。あるいは、気分障害で総称される「ひとくくりのうつ病」との関連ではなく、ストレスに関連したうつ症状（抑うつ症状）との関連の可能性も考えられる。

4. 運動によるうつ病、うつ症状改善要因としての BDNF の役割

1) うつ病とうつ症状等に関する運動疫学

運動は、体力の増進に役立ち、その結果として不安やうつ感情を軽減する精神作用も有する。多くの研究によって、身体活動的な成人では、認知障害のリスクが低くだけでなく、うつ病やアルツハイマー病あるいは他のタイプの認知症の発症のリスクも抑制しうる可能性が報告されている^{62)・63)}。さらに、ストレス関連疾患からくるうつ症状や不安、慢性疼痛等への症状緩和への運動効果を示した研究も報告され、メンタルヘルスへの運動の効果の範囲は多岐にわたる。特に、ストレスやその関連疾患及びそれに付随する症状における運動の改善効果が数多く報告されている(表5)⁶⁴⁾。

表5 運動が有効とされる主なストレス関連疾患 (抜粋)

本態性高血圧	頭痛 (緊張性頭痛など)
肥満	慢性疼痛 (心因性)
糖尿病	更年期障害
高脂血症	自律神経障害, 症状
心疾患 (虚血性心疾患)	うつ病
脳血管障害後遺症	認知症
胃・十二指腸潰瘍	不安障害
気管支喘息	摂食障害
自己免疫疾患	

山内祐一(2005):運動療法, ストレス臨床の実際, ストレスの辞典, 朝倉書店 p210-6 を引用し, 著者改変

一方、運動とうつ病やうつ症状の関係においても、運動が不安やうつ症状などを改善することがいくつかの研究によって実証されている。大規模な研究によって、運動と精神的健康度が関連し、逆に身体的不活動はうつ症状を示しやすいことが示唆されている^{65)・66)}。うつ患者を対象とした急性運動効果において、30分の急性運動が大うつ病患者におけるうつ症状(うつスコア)を急性の改善効果も報告されている⁶⁷⁾。また、Blumenthal

らの大うつ病患者を対象とした継続的な運動の介入研究においても、うつ症状の改善が運動を取り入れた治療群は他の薬物治療のみの群に比較してうつ改善効果が速いこと⁶⁸⁾、さらに、別の10か月間追跡調査を行った研究において、運動でうつ症状の改善に有効なことが実証されている⁶⁹⁾。うつ病患者以外においても、多くの運動介入研究によって、思春期の子ども達や一般女性や高齢者などにおいて、急性運動や長期運動がうつ症状や不安の改善効果などにつながることを示唆している^{70)・73)}。

2) うつ病、うつ症状への運動の効果と BDNF の役割

運動による向精神作用は、セルフエスティームなどの心理的效果によっても説明されるが、近年の研究成績は、特に CNS などの生物生理学的変化に注目している。

うつにおける運動効果は、当初 β -エンドロフィンとの関連で議論された⁷⁴⁾。 β -エンドロフィンとは、内在性オピオイドで神経伝達物質の1つで脳内の報酬系に多く分布し、鎮痛効果を有する。 β -エンドロフィンとは、POMCの最終産物の1つであるが、POMCはCRHによって発現が誘導されると、プロセシングを受けて、ACTHやMSHなどに分解されてその作用を示す。これらの詳細なメカニズムは不明であるが、近年の研究によって、POMCや β -エンドロフィンが海馬の神経発生や海馬機能に影響することが示されており^{75)・76)}、これらがうつ病やうつ症状の改善効果に関与している可能性も考えられる。

一方、近年の研究によって、海馬のBDNFレベルをすばやく増加させる2つの潜在的な刺激は、運動と学習であることがよく知られている。特に、運動による脳内BDNFへの影響は多くの動物実験研究によって実証されている。ラットの走行によって、海馬のCA1とCA4において、BDNF mRNAの発現が増加したことを示され^{77)・78)}。また、運動と抗うつ剤の混合治療がラットにおいて、海馬歯状回とCA1, CA3, CA4においてBDNF mRNAの発現が増加することが報告されている⁷⁹⁾。さらに、げっ歯類において、毎日の車輪走行は、海馬や皮質においてBDNF mRNAやBDNFタンパクレベルを増加させることも観察されている⁸⁰⁾。このよう

に、運動は BDNF を増加させ、神経可塑性に影響を与えることが示唆されている。

興味深いことに、ラットの自主的な運動が、末梢神経においても BDNF 発現が誘発することが報告された⁸¹⁾。この研究においては、運動は BDNF mRNA と TrkB の増加だけでなく、BDNF を活性化する synapsin I (mRNA and phosphorylated protein), growth-associated protein (GAP-43) mRNA, そして CREB mRNA の発現増加と、走行距離と BDNF mRNA との間に正の相関関係が観察されている。さらに、神経損傷した部位においては運動による BDNF mRNA の発現増加が起きにくいことも示された⁸¹⁾。遺伝子転写因子である CREB の減少は BDNF の減少をもたらすことから⁸²⁾、CREB は BDNF の発現に重要な役割を有することが解明されている⁸³⁾。この CREB は、うつ患者の脳において低下していることが観察され³⁷⁾、さらに、抗うつ剤で CREB の発現が増加することが報告されている⁸⁴⁾。これは、GC 受容体の感度が改善することで、CREB の発現が増加し、うつ病の改善をもたらすと考えられている。さらに、運動や身体活動が CREB の活性化をもたらす、CREB mRNA と BDNF mRNA 発現増加や認知機能の改善に貢献していると考えられている^{85),86)}。これらの研究成果は、運動における海馬機能の改善が神経可塑性に關与することを支持している。

また、運動によるヒトの BDNF 変化をみた研究においては、運動多発性硬化症と健常者群を対象にした研究で、適度な強度での 30 分の運動後に血清 BDNF が有意に上昇することが初めて報告された⁸⁷⁾。さらに、運動強度に依存して血清 BDNF が上昇することも報告されている⁸⁸⁾。一方、Tang らの健常者を対象とした研究においては、15 分間のステップ運動による血清 BDNF の変動には個人差が存在することが報告された⁸⁹⁾。その理由は、負担された運動量と個人の体力の違いに起因するのかもしれない。しかし、ヒトにおいては運動による BDNF の変化を検証した研究は少なく、運動による BDNF の変化については統一した見解が得られていない。

ヒトにおいても、定期的な運動は脳の健康や認知機能の有益な効果に関連しており、運動は BDNF を増加させる一因の可能性があると見られる^{62),63)}。この過程もまたニューロンの可塑性によって調整

され、またそれに依存しているかもしれない⁹⁰⁾。興味深いことに、うつ患者と健常者の活動誘発電位を比較した研究において、うつ患者の急性運動後の活動誘発電位は健常者に比較して有意に低い (健常者 vs うつ患者; 510% vs 110%, $p=0.0001$) ことが報告されている⁹¹⁾。この理由として、損傷した神経においては、スパイラルコードの誘発がしにくく、BDNF mRNA も運動によって増加しないという研究成果⁸⁴⁾と関連があるかもしれない。これらの研究成果は、神経損傷等の程度によって急性運動への反応は個人差がある可能性を示唆している。また、うつ患者においては、継続した運動の効果が高い^{68),69)}ことから、神経可塑性に異常を示すと考えられるうつ病患者やうつ症状を示す対象者においては、急性運動よりも繰り返しの継続した運動が有効であることも考えられる。

一方、セロトニン(5-hydroxytryptamine, 5-HT)(5-HT)も運動によって増加することがいくつかの研究によって報告されている⁹²⁾⁻⁹⁴⁾。5HT は、BDNF と同様に CNS の機序の 1 つであり、HPA の活性に

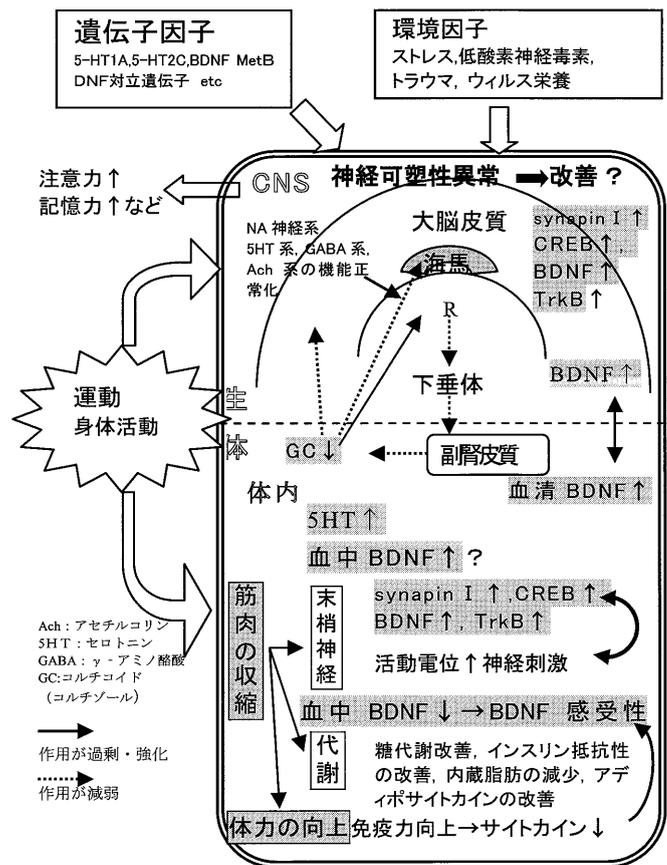


図 3 神経可塑性における運動効果の概略 (仮説) —主に BDNF の働きと変化—

よって減弱することが知られている。さらに、5HTの作用やその機能は、BDNFと類似点が多く、5HTもBDNFと同様、成人の脳においてシナプス可塑性、神経新生、そして神経生存に関与することが分かっている。さらに、これらの2つのシグナルは、5-HTがBDNFの発現を刺激することや、BDNFが5-HTニューロンの成長や生存を強めることなど相互に調整しあっている⁹⁵⁾。つまり、5HTの運動の効果もBDNFと同様に神経新生や可塑性に影響し、これらは互いに作用しあって、CNSシステムの変化に寄与しているものと考えられる。

運動は、BDNFなどの神経可塑性に関わる因子を増加させ、この神経可塑性の変化は、CNSに変化をもたらす、うつ病やうつ症状の改善につながっているかもしれない。しかし、運動によるCNSやHPAへの生物学的変化を含む、神経可塑性への反応メカニズムはまだ明確になっていない。これらのメカニズム解明のためにも神経可塑性において重要な役割を担うBDNFの変化を検証することは必要である。Panら⁹⁶⁾によって、BDNFは脳関門(blood-brain barrier, BBB)を通過することが実証され、さらに、Karegeら⁹⁷⁾は、血清BDNFと脳内血清BDNFの相関($r=0.81, p<0.01$)が高いことを示している。これらの研究成果は、血清BDNFの変化が脳内の血清BDNFに影響しうることを示唆している。

上記の観点から、ヒトを対象とした運動介入の効果を血中BDNF、特に血清BDNFの変化によって検証することは、検査が簡易で有効な手段の1つであると考えられる。しかし、血小板内の含有を示唆する報告や^{98),99)}、糖・脂質代謝との関連性も有する報告もあることから¹⁰⁰⁾⁻¹⁰²⁾、更なる検討が必要である。今後は、これらとの関連性も踏まえ、血中BDNFがうつ患者やうつ症状の病態把握、さらにはバイオマーカーとしての意義を検証すると共に、運動効果の役割を含め、さらなる研究が必要と考えられる。

5. まとめと今後の課題

うつ病は、現在では気分障害と総称され、精神疾患の中で最も頻度が高い疾患として知られている。うつ病の診断にはDSMがよく用いられているが、そのバリエーションは多く、うつ病は、異なる原因や病態の障害としての症候群とも考

えられる。うつ病の発症・病態機序が明確になっていないが、うつ病の発症は、通常、遺伝関与と環境要因、特にストレスとの相互作用と考えられている。さらに、近年の研究によって、神経可塑性に重要な役割を果たすBDNFが関与し、うつ病の発症や病態と密接に関わっていることから、神経可塑性異常仮説が考えられている。うつ病やストレスによって、BDNFやそれに関連するCREB、BDNF、TrkB受容体などの因子の変化が多く確認されている。さらに、ヒト研究において、うつ病患者は、脳内BDNFだけでなく、血清BDNFが低く、うつ症状との関連を示している。また、健常者においてもうつ症状との関連性が示されている。このように、うつ病やうつ症状とBDNFの関与は、多くのエビデンスによって確実なものになりつつあるが、その詳細なメカニズムは不明なままである。

また、運動は、うつ病やうつ症状の改善に有効であることを示唆されている。動物実験によって、うつにおける運動効果は、HPAシステムやCNSシステムに有効な影響を及ぼし、さらには、BDNF、CREBや5HTの増加が確認されている。つまり、うつ病やうつ症状における運動効果は、これらの因子の相互作用によって、神経可塑性に有益に作用し、その効果を表している可能性が高い。また、うつ病においては、継続した運動が有効である可能性が高い。しかし、運動によるBDNFの変化をみたヒト研究は殆どなく、統一した見解は得られていない。

血清BDNFは、脳内BDNFとの関連性も高く、研究調査においては有効な手段の1つである。しかし、BDNFは多様な細胞からの分泌や糖・脂質代謝などとも関連性があり、多機能な働きを持つため、その作用は複雑である。

今後は、これらの関連性も視野に入れ、うつ病やうつ症状における血清BDNFとの関連性に関する大規模な疫学研究とともに、継続的な運動介入研究によるBDNFの変化の更なる検証を行い、そのメカニズムの解明を図る必要がある。これらの研究成果は、うつ病やうつ症状の改善だけでなく、早期発見や予防の方略を講ずることに寄与すると考える。

謝辞：本稿に掲載している透析患者におけるメンタルヘルスとBDNFの研究においては、聖マリア病院の研究補助を受けて行った。また、共同研究者でもある聖マリア病院の藤堂景茂先生、東治道先生、聖マリア学院大学の鷺尾昌一先生及び東北工業大学の諏訪雅貴先生に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) World Health Organization : Mental Health Gap Action Programme(mhGAP), World Health Govement. 2008.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向, 厚生統計協会, 2007.
- 3) 中央労働災害防止協会：平成 17 年度 職場におけるメンタルヘルス対策のあり方検討委員会報告書, 2006, 中央労働災害防止協会, p14.
- 4) Kawakami N.: Epidemiology of depressive disorders in Japan and the world. *Nippon Rinsho.* , 65:1578-1584.2007.
- 5) 樋口輝彦：気分障害, 標準精神医学, 2005, 医学書院. p 270-291.
- 6) 井上令一, 四宮滋子監訳：カプラン臨床精神医学テキスト第 2 版—DSM-IV-TR 診断標準の臨床への展開—, Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Science/Clinical Psychiatry, 9th Edition, 2006, メディカル・サイエンス・インターナショナル, p582-635.
- 7) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, Text Revision, 2007. (高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳:DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引, 2002, 医学書院)
- 8) World Health Organization : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders; Diagnostic criteria for research. 1993 (中根允文, 岡崎祐士, 藤原妙子(訳):ICD-10 精神および行動の障害; DCR 研究用診断基準, 1994, 医学書院)
- 9) 楯林義孝：うつ病と神経可塑性変化, 精神の脳科学, 2008, 東京大学出版, p125-156.
- 10) Rush AJ, Trivedi M, Fava M. : Depression, IV STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry.*, 160-237, 2003.
- 11) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.*, 163:1905-1917, 2006.
- 12) 神庭重信:うつ病の行動遺伝的構造, うつ病論の現在, 2007, 星和書店, p14-19.
- 13) 三國雅彦：神経系の発生・発達ストレス, ストレス研究の現状, ストレスの辞典, 2005, 朝倉書店, p31-34.
- 14) Kessler RC, Magee WJ. : Childhood adversities and adult depression: basic patterns of association in a US national survey. *Psychol Med.*, 23: 679-690, 1993.
- 15) McCauley J, Kern DE, Kolodner K, Dill L, Schroeder AF, DeChant HK, Ryden J, Derogatis LR, Bass EB: Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *Jama* , 277:1362-1368, 1997.
- 16) Rodgers B.: Pathways between parental divorce and adult depression. / *Child Psychol Psychiatry*, 35: 1289-1308, 1994.
- 17) Widom CS, DuMont K, Czaja SJ.: A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 64:49-56, 2007.
- 18) 八木剛平：回復論の視点からみたうつ病治療, うつ病論の現在, 2007, 星和書店, p153-161.
- 19) 小牧 元：内分泌学的研究, ストレス研究の方法論, ストレスの辞典, 2005, 朝倉書店, p122-126.
- 20) Poland RE, Rubin RT, Lesser IM, Lane LA, Hart PJ.: Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. II. Serum dexamethasone concentrations and hypothalamic-pituitary-adrenal cortical activity as determinants of the dexamethasone suppression test response. *Arch Gen Psychiatry*, 44:790-795, 1987.
- 21) Nelson WH, Orr WW Jr, Stevenson JM, Shane SR.: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and tricyclic response in major

- depression. *Arch Gen Psychiatry*, 39:1033-1036, 1982.
- 22) Meltzer HY, Lowy M, Robertson A, Goodnick P, Perline R.: Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. III. Effect of antidepressants and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 391-397, 1984.
- 23) Duman RS, Charney DS.: Cell atrophy and loss in major depression. *Biol Psychiatry*, 45:1083-1084, 1999.
- 24) Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Möller HJ.: Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, 65:492-499, 2004.
- 25) Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM.: Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci.*, 15:1768-1777, 1995.
- 26) Mossner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehlic AC, Muller N, Fallgatter AJ, Riederer P.: Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry*, 8:141-174, 2007.
- 27) Lu B.: BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem.* , 10:86-98, 2003.
- 28) Tyler WJ, Perrett SP, Pozzo-Miller LD.: The role of neurotrophins in neurotransmitter release. *Neuroscientist*, 8:524-531, 2002.
- 29) Martínez A, Alcántara S, Borrell V, Del Río JA, Blasi J, Otal R, Campos N, Boronat A, Barbacid M, Silos-Santiago I, Soriano E.: TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections. *J Neurosci.*, 18:7336-7350, 1998.
- 30) Cukor D, Coplan J, Brown C, Friedman S, Cromwell-Smith A, Peterson RA, Kimmel PL.: Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci.*, 771:234-239, 1995.
- 31) Angelucci F, Aloe L, Vasquez PJ, Mathé AA. : Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression. *Neuroreport*, 11:1369-1373, 2000.
- 32) Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM.: Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav.*, 56:131-137, 1997.
- 33) Altar CA.: Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci.*, 20:59-61, 1999.
- 34) Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 14: S503-510, 2004.
- 35) Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN.: Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 60:804-815, 2003.
- 36) Yamada S, Yamamoto M, Ozawa H, Riederer P, Saito T.: Reduced phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *J Neural Transm.*, 110:671- 680, 2003.
- 37) Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR.: The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112:144-145, 2003.
- 38) Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR.: Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci.*, 23:6690-6694, 2003.
- 39) Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS.: Variant brain-derived

- neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci.*, 24:4401-4411, 2004.
- 40) Strauss J, Barr CL, George CJ, Devlin B, Vetró A, Kiss E, Baji I, King N, Shaikh S, Lanktree M, Kovacs M, Kennedy JL.: Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. *Mol Psychiatry*, 10: 861-867, 2005.
- 41) Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Sandhu MS, Luben R, Day NE, Flint J.: No association between the BDNF Val66Met polymorphism and mood status in a non-clinical community sample of 7389 older adults. *J Psychiatr Res.*, 41:404-409, 2007.
- 42) Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM.: Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 64:410-416, 2007.
- 43) Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, Gazzoli A, Bignotti S, Specchia C, Gennarelli M.: 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. *Neurosci Lett.*, 437:130-134, 2008.
- 44) Fujioka T, Fujioka A, Endoh H, Sakata Y, Furukawa S, Nakamura S.: Materno-fetal coordination of stress-induced Fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus during pregnancy. *Neuroscience*, 118:409-415, 2003.
- 45) Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM.: Genotype and childhood sexual trauma moderate neurocognitive performance: a possible role for brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E variants. *Biol Psychiatry*, 62:391-399, 2007.
- 46) Matsuki H, Shirayama Y, Hashimoto K, Tanaka A, Minabe Y.: Effects of age and gender on the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat retrosplenial cortex following administration of dizocilpine. *Neuropsychopharmacology*, 25:258-266, 2001.
- 47) Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM.: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.*, 109:143-148, 2002.
- 48) Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S.: Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 255:381-386, 2005.
- 49) Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M.: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54:70-75, 2003.
- 50) Aydemir O, Deveci A, Taneli F.: The effect of chronic antidepressant treatment on serubrain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29:261-265, 2005.
- 51) Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, Sasan A, Nalbandyan MR, Ramanujam S, Soekadar S, Demosthenous M, Regenold WT.: Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*, 68:512-517, 2007.
- 52) Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H.: Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.*, 110:249-257, 2002.
- 53) Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Fuschino A, Maj M.: Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity.

- Psychosom Med., 66:744-748, 2004.
- 54) Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, Bartels M, Buchkremer G, Schott K.: Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.*, 113:1217-1224, 2006.
- 55) Lang UE, Hellweg R, Gallinat J.: BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 29:795-8, 2004.
- 56) Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A, Umene W, Hori H, Nakano H, Ueda N, Nakamura J.: Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:679-685, 2008.
- 57) Nishichia R, Higashi H, Washioa M, Todo K, Suwa M, Kumagai S.: Associations between mental health and serum brain-derived neurotrophic factor in hemodialysis patients (submitted)
- 58) Onen Sertoz O, Tolga Binbay I, Koylu E, Noyan A, Yildirim E, Elbi Mete H.: The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1459-1465, 2008.
- 59) Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M.: Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*, 41:66-71, 2008.
- 60) Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, Ueda N, Nakamura J.: Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31:1034-1037, 2007.
- 61) Nakazato M, Hashimoto K, Yoshimura K, Hashimoto T, Shimizu E, Iyo M.: No change between the serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:1117-1121, 2006.
- 62) Debanne SM, Petot GJ, Li J, Koss E, Lerner AJ, Riedel TM, Rowland DY, Smyth KA, Friedland RP.: On the use of surrogate respondents for controls in a case-control study of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.*, 49:980-984, 2001.
- 63) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K.: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.*, 58:498-504, 2001.
- 64) 山内祐一：運動療法，ストレス臨床の実際，ストレスの辞典，2005，朝倉書店 p210-216
- 65) Kull M.: The relationships between physical activity, health status and psychological well-being of fertility-aged women. *Scand J Med Sci Sports*, 12:241-247, 2002.
- 66) Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA.: Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol.*, 156:328-334, 2002.
- 67) Bartholomew JB, Morrison D, Ciccolo JT.: Effects of acute exercise on mood and well-being in patients with major depressive disorder. *Med Sci Sports Exerc.*, 37:2032-2037, 2005.
- 68) Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR.: Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med.*, 159:2349-2356, 1999.
- 69) Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT, Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med.*, 62:633-638, 2000.
- 70) McNeil JK, LeBlanc EM, Joyner M.: The effect of exercise on depressive symptoms in the moderately depressed elderly. *Psychol Aging*,

- 487-488, 1991.
- 71) Pronk NP, Crouse SF, Rohack JJ.: Maximal exercise and acute mood response in women. *Physiol Behav.*, 57:1-4, 1995.
- 72) Collingwood TR, Sunderlin J, Reynolds R, Kohl HW 3rd.: Physical training as a substance abuse prevention intervention for youth. *J Drug Educ.*, 30:435-451, 2000.
- 73) Blumenthal JA, Emery CF, Madden DJ, Schniebolk S, Walsh-Riddle M, George LK, McKee DC, Higginbotham MB, Cobb FR, Coleman RE.: Long-term effects of exercise on psychological functioning in older men and women. *J Gerontol.*, 46:352-361, 1991.
- 74) Farrell PA, Gates WK, Maksud MG, Morgan WP.: Increases in plasma beta-endorphin/ beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol.*, 52:1245-1249, 1982.
- 75) Persson AI, Thorlin T, Bull C, Zarnegar P, Ekman R, Terenius L, Eriksson PS.: Mu- and delta-opioid receptor antagonists decrease proliferation and increase neurogenesis in cultures of rat adult hippocampal progenitors. *Eur J Neurosci.*, 17:1159-1172, 2003.
- 76) Overstreet LS, Hentges ST, Bumashny VF, de Souza FS, Smart JL, Santangelo AM, Low MJ, Westbrook GL, Rubinstein M. A transgenic marker for newly born granule cells in dentate gyrus. *J Neurosci.* 2004;24:3251-3259.
- 77) Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW.: Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.*, 726:49-56, 1996.
- 78) Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW.: Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res.*, 61:147-153, 1998.
- 79) Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW.: Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*, 21: 679-682, 1999.
- 80) Cotman CW, Berchtold NC.: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.*, 25:295-301, 2002.
- 81) Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR.: Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol*, 88: 2187-2195, 2002.
- 82) Trentani A, Kuipers SD, Ter Horst GJ, Den Boer JA.: Selective chronic stress-induced in vivo ERK1/2 hyperphosphorylation in medial prefrontocortical dendrites: implications for stress-related cortical pathology? *Eur J Neurosci*, 15:1681-1691, 2002.
- 83) Finkbeiner S.: Calcium regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Cell Mol Life Sci.*, 57:394-401, 2000.
- 84) Blom JM, Tascadda F, Carra S, Ferraguti C, Barden N, Brunello N.: Altered regulation of CREB by chronic antidepressant administration in the brain of transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *Neuropsychopharmacology*, 26:605-614, 2002.
- 85) Shen H, Tong L, Balazs R, Cotman CW.: Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 107:219-229, 2001.
- 86) Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F.: Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.*, 20:2580-2590, 2004.
- 87) Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, Reer R, Braumann KM, Heesen C.: Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*, 138:99-105, 2003.
- 88) Ferris LT, Williams JS, Shen CL.: The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function.

- Med Sci Sports Exerc., 39:728-734, 2007.
- 89) Kempermann G.: Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord.*, 4:17-33, 2002.
- 90) Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C.: Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett.*, 431:62-65, 2008.
- 91) Reid PD, Daniels B, Rybak M, Turnier-Shea Y, Pridmore S.: Cortical excitability of psychiatric disorders: reduced post-exercise facilitation in depression compared to schizophrenia and controls. *Aust N Z J Psychiatry*, 36:669-673, 2002.
- 92) Dey S, Singh RH, Dey PK.: Exercise training significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. *Physiol Behav.*, 52:1095-1099, 1992.
- 93) Meeusen R, Thorré K, Chaouloff F, Sarre S, De Meirleir K, Ebinger G, Michotte Y.: Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats. *Brain Res.*, 740:245-252, 1996.
- 94) Wilson WM, Marsden CA.: In vivo measurement of extracellular serotonin in the ventral hippocampus during treadmill running. *Behav Pharmacol.*, 7:101-104, 1996.
- 95) Mattson MP, Maudsley S, Martin B.: A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin. *Ageing Res Rev.*, 3:445-464, 2004.
- 96) Pan, W., Banks, W.A., Fasold, M.B., Bluth, J., and Kastin, A.J.: Transport of brain -derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37:1553-1561, 1998.
- 97) Karege, F., Schwald, M., and Cisse, M.: Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factors in rat brain platelets. *Neurosci. Lett.*, 328:261-264, 2002.
- 98) Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G.: Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*, 57:1068-1072, 2005.
- 99) Lommatzsch M, Niewerth A, Klotz J, Schulte-Herbrüggen O, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC.: Platelet and plasma BDNF in lower respiratory tract infections of the adult. *Respir Med.*, 101:1493-1499, 2007.
- 100) Ono M, Ichihara J, Nonomura T, Itakura Y, Taiji M, Nakayama C, Noguchi H.: Brain-derived neurotrophic factor reduces blood glucose level in obese diabetic mice but not in normal mice. *Biochem Biophys Res Commun.*, 238:633-637, 1997.
- 101) Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, Nonomura T, Ono M, Hirota F, Inoue T, Nakayama C, Taiji M, Noguchi H.: Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*, 49:436-444, 2000.
- 102) Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S.: Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55:852-857, 2006.