

主論文の要旨

**Differential effects of diazepam, tandospirone, and
paroxetine on plasma brain-derived neurotrophic
factor level under mental stress**

ジアゼパム、タンドスピロン、パロキセチンがストレス条件下の
血漿中脳由来神経栄養因子濃度に与える影響

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

玉地 亜衣

【緒言】

脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) のストレスや抗うつ薬治療による反応は様々な研究で示されている。BDNFは脳内に最も多く存在する神経栄養因子で、神経系の成長や維持、神経伝達物質の調整を行っている。BDNFは血液中に存在し、血液脳関門を通過する。血液中のBDNFの由来や機能はまだ明らかでないが、最近の報告によると血液中のBDNFの99%以上が血小板に貯蔵されており、血液中BDNF濃度は脳内BDNF濃度を反映していることが示されている。最近の研究では、うつ病患者の血清中BDNF濃度が減少していることが示唆されている。抗うつ薬はBDNFや受容体の発現を増加させ、動物実験ではラットの成体における神経新生を促す。この作用が抗うつ薬の中心的な薬理学的作用であり、抗うつ薬による治療が奏功すると血漿中BDNF濃度も増加する。ストレスは海馬におけるBDNFの発現を減少させる。しかし、ヒトにおいてストレスに対して向精神薬がどのような作用をもつかについてはあまり知られていない。我々は、今までの研究で、ドライビングシミュレーターによる課題を用いて抗うつ薬と抗不安薬の影響を検討してきた。そこで今回我々はドライビングシミュレーターによる課題をストレスとして用い、ストレスが血漿中BDNF濃度に与える影響と向精神薬がストレス条件下で血漿中BDNF濃度に与える影響について検討した。

【対象及び方法】

被験者は男性14名で、年齢は32歳から44歳 (mean±SD: 37.2±3.6)であった。なお、被験者のエントリー基準は、1) 運転免許を有し、年間走行距離が5000km以上、運転歴10年以上であること、2) 問診と精神科診断面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; SCID) で精神障害に罹患していないことである。

尚、本研究を実施するにあたり、名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会の承認を得て、全ての被験者から十分な説明の後、文書による同意を得た。

被験薬は、抗不安薬のジアゼパム5mg、タンドスピロン20mg、抗うつ薬のパロキセチン10mgおよびプラセボ (プラセボはカプセルのみで中には何も含まない) とし、各薬物をカプセル (セルロース赤色カプセル00号) に入れ盲検性を確保した。投与量は臨床的に初期投与量として推奨されている量とした。

本研究は、二重盲検四群クロスオーバー試験で実施した。Figure 1に示したように、投薬スケジュールは二重盲検下で、各被験薬の投与は最低7日間の間隔をあげ、1回ずつ計4回投与した。被験薬の投与順序は、課題の評価や測定、結果の解析に携わらない第三者によって無作為に決定された。追従走行課題はドライビングシミュレーターを用いて施行した。

被験薬を11時に投与し、被験薬服用4時間後に追従走行課題を実施した。追従走行課題前後には末梢血10mLを採取し、得られた血液は直ちに遠心分離 (1700g、10分間) にて血漿を分離し、-30℃で保存した。血漿中BDNF濃度はenzyme-linked immunosorbent

assay (ELISA) 法にて測定した。

ドライビングシミュレーターを用いた追従走行課題が心理的ストレス条件となりうるかについて、17名の健常男性を被験者とし、メンタルワークロードの主観的評価手法であるNASA-TLX (National Aeronautics and Space Administration Task Load Index) を用いて通常走行課題と比較検討した。通常走行課題は自由に走行する課題であるが、追従走行課題は前の車と一定の間隔を維持して走行することを必要とされる拘束性の高い課題である。それぞれ5分間の走行の後NASA-TLXを実施しAWWL (Adaptive weighted workload) を用いて比較した。

追従走行課題前後の血漿中BDNF濃度の比較および通常走行課題と追従走行課題のAWWLの比較にはpaired t-testを用い、有意水準は5%とした。

【結果】

追従走行課題と通常走行課題におけるAWWLを比較すると、追従走行課題においてその得点は有意に高かった ($p<0.01$)。

向精神薬が追従走行課題前後の血漿中BDNF濃度に与える影響をFigure 2に示した。プラセボ服用群では、追従走行課題前後で血漿中BDNF濃度は有意に減少した ($p<0.01$)。ジアゼパム服用群 ($p<0.05$) およびタンドスピロン服用群 ($p<0.01$) においても同様に追従走行課題前後で血漿中BDNF濃度は有意に減少した。しかし、パロキセチン服用群において同様の変化はみられなかった ($p=0.19$)。

【考察】

AWWLより追従走行課題は心理的ストレス条件になりうると考え、本研究では追従走行課題を用い、心理的ストレスが血漿中BDNF濃度に与える影響と心理的ストレス条件下で向精神薬が血漿中BDNF濃度に与える影響について検討した。

ジアゼパム、タンドスピロンおよびプラセボ服用群では追従走行課題後に血漿中BDNF濃度が減少したが、パロキセチン服用群では同様な変化はみられなかった。本結果では、追従走行課題による急性の心理的ストレスは血漿中BDNF濃度を減少させた。また、健常被験者による先行研究では、職場における心理的なストレスの強さと血清中BDNF濃度の低下が関連していると報告されている。すなわち、急性および慢性のストレスのいずれにおいても血清中BDNF濃度は減少すると考えられる。これらの知見より、心理的なストレスはすでに血清中BDNF濃度が減少しているうつ病患者にはネガティブな影響を与えることが示唆される。さらに、最近の研究では、ラットにおいて抗うつ薬が血小板からのBDNF遊離を直接的に促進することが示された。さらなる検討が必要であるが、我々の結果から、パロキセチンの急性投与によって心理的ストレス条件による血漿中BDNF濃度の減少はみられず、パロキセチンは短時間で血小板からBDNFの遊離を促した可能性がある。

一方、ジアゼパムやタンドスピロンのような抗不安薬はストレスによって生じた症状を和らげる作用があるが、抗不安薬が血漿中BDNF濃度に与える影響は検討されて

おらず、我々の知る限りでは、本研究の結果がヒトを対象とした初めての報告である。本研究の結果から、抗不安薬のジアゼパムやタンドスピロンはストレス直後の血漿BDNF濃度には影響を与えないことが示唆された。

【結語】

ジアゼパム、タンドスピロン、パロキセチンは心理的ストレス条件下で血漿中BDNF濃度に異なる影響を与えた。抗不安薬ではなく抗うつ薬は、ストレスに対してポジティブな影響を与える可能性があるかもしれない。