

## うつ病におけるストレスと神経栄養因子の役割

功刀浩<sup>1)\*</sup>

1) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部

### The roles of neurotrophic factors and stress in depression

Hiroshi Kunugi<sup>1)\*</sup>

1) Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience,  
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

\*Correspondence: hkunugi@ncnp.go.jp

#### 要旨

うつ病はストレス性精神疾患の 1 つである。ストレスからどのような脳の変化が生じうつ病に至るのか。そして、抗うつ薬による治療法はどのようなメカニズムで働くのかなどに関し、最近の研究の進歩についてわれわれの取り組みも交えて紹介した。うつ病治療の原則は「休息と抗うつ薬」であるとされているが、それはむしろ、「ストレスの除去と抗うつ薬」と言うべきである。ストレス反応において重要な役割を果たすのはホルモンで、最も重要な働きをしているのは視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 系) である。HPA 系のフィードバック機構が破綻してグルココルチコイドが持続的に過剰に分泌され、脳に傷害を与えてうつ病を引き起こしている可能性がある。そのメカニズムを解明する 1 つの鍵分子として、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が注目されている。抗うつ薬の作用メカニズムとしては「モノアミン仮説」がよく用いられており、抗うつ薬として最もよく用いられる選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、三環系抗うつ薬などには神経伝達物質であるモノアミンを増やす作用があるが、単純なモノアミン仮説では抗うつ薬の作用は説明できない。むしろ、モノアミンを増やすことによって細胞内のシグナル分子が活性化し、最終的に BDNF が増えて神経栄養作用を与えることが重要なのではないかという説が唱えられている。さらに筆者らは、ストレスホルモンの受容体は BDNF の受容体と直接相互作用することを細胞実験で示した。ストレスに基づくグルココルチコイドの過剰⇒BDNF の発現や機能が低下⇒ニューロンへの栄養作用が低下⇒脳が傷害されてうつ病が発症しているのではないかと考えられる。鳥取臨床科学 3(1), 76-82, 2010

#### Abstract

Depression is a stress-induced mental disorder. This study reviewed recent research progress on the mechanisms underlying a stress-induced depression and effects of anti-depressants. A fundamental approach to treating patients with depression is generally “rest and anti-depressants”; however, it should be “relief from stress and anti-depressants”. Hormones, particularly in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) play important roles in stress-induced depression. Stress may induce failure in the feedback mechanisms in the HPA system, leading to a persistent oversecretion of glucocorticoid that promotes brain dysfunction and finally depression. As one of the key molecules that explains the mechanisms involving failure in the HPA system, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has attracted a great deal of attention. There is a “monoamine

hypothesis” to explain why anti-depressants have effects on patients with depression: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) and tricyclic antidepressants can increase monoamine concentrations in the brain. However, the mechanisms underlying the effects of anti-depressants cannot be simply explained by this monoamine hypothesis. It is likely that anti-depressants increase monoamines in the brain, which activate several signal-transduction molecules, finally causing an increment in BDNF, which induces neurotrophic effects. Importantly, we obtained in vitro data demonstrating the interaction between receptors for stress-induced glucocorticoid and BDNF, and hypothesize that stress-induced oversecretion of glucocorticoid impairs the expression and function of BDNF and its trophic effects on neurons, leading to brain dysfunction that promotes depression. *Tottori J. Clin. Res.* 3(1), 76-82, 2010

**Key Words:** うつ病, ストレス, 抗うつ薬, 視床下部—下垂体—副腎系、グルココルチコイド、脳由来神経栄養因子; depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), glucocorticoid, brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

## 1. はじめに

うつ病は、「こころの風邪」と言われることもあるほどの「ありふれた病気」でありながら、その原因や病態はいまだに不明な部分が多い。治療の原則は、“休息と抗うつ薬”と言われるが、抗うつ薬がどのようなメカニズムで作用するかについても実はよくわかっていない。また、最近の研究によれば、1つの抗うつ薬を数週間服用しても十分に回復しない患者が半数以上いることも明らかになってきた。一方、うつ病はわが国では年間3万人を超える自殺の主要原因である。うつ病に罹患していても治療を受けずにいる患者の割合が高く、それによって自殺に至るといふ悲劇も繰り返されている。従って、うつ病の原因や病態メカニズムを解明し、健康診断などでうつ病の危険性を把握できる方法を開発して発症予防や早期治療を行ったり、従来の抗うつ薬では治療が困難な患者に対しても有効な抗うつ薬や他の治療法を開発したりすることは、緊急を要する課題である。

うつ病は、代表的なストレス性精神疾患の1つである。ストレスからどのような脳の変化が生じうつ病に至るのか。そして、抗うつ薬による治療法はどのようなメカニズムで働くのかなどに関し、最近の研究の進歩についてわれわれの取り組みも交えて紹介したい。

## 2. うつ病の発病／回復状況

うつ病は、ストレスが誘因となって発症す

ることが多い。ストレスとなるライフイベントとしては、男性では仕事量の増加、上司から受けるプレッシャー、異動、昇進、経済的問題など仕事に関するものが多く、女性では家庭内葛藤、転居、出産などが多い。男女に共通するストレスとしては身体疾患や近親者の病気／死亡などが挙げられる。こうしたストレスに対して、特に執着気質と呼ばれる気質をもつ者がうつ病を発症しやすいことは、古く、下田光造が指摘した<sup>1)</sup>。すなわち、仕事熱心、几帳面、凝り性、徹底的、責任感が強い、などの性格特徴をもつ者が、上記のようなストレス状況下においてに感情の興奮が収まらず、不眠などが続いて次第に疲弊することにより、うつ病を発症するという発病状況論が成立する。

うつ病治療の原則は、「休息と抗うつ薬」であるとされるが、筆者はあえて「心身の休息と抗うつ薬」あるいは、「ストレスの除去と抗うつ薬」であると言い替えたい。というのも、医療者にとって「休息」といえば、身体を休めるという意味に解するのが一般的であるからである。しかし、身体だけ休めても、精神的ストレスがかかっているうづ病からの回復が困難であることは臨床的に明らかである。逆に、ストレスが除かれることによって、抗うつ薬だけではなかなか回復しなかった患者がすっかり回復してしまう場合もある。それを裏付けるものとして、筆者は、職場の異動によってうつ病を発症した患者のうち、元の職場への異動を希望し