

## 195. 脳由来神経栄養因子とビタミン D に関する疫学研究

南里 明子

国立国際医療研究センター 臨床研究センター 疫学予防研究部 栄養疫学研究室

Key words : うつ, 脳由来神経栄養因子, ビタミン D

### 緒言

2012年、WHOはうつ病など精神疾患で苦しむ人が世界で3億5,000万人を超え、年間約100万人の自殺者のうち過半数がうつ病の兆候を示していると発表した。日本においても、労働者のうつ病や自殺者は増加しており、近年大きな社会問題となっている。うつ病や自殺の原因として、心理社会的要因についてはよく知られているが、環境要因、特に食事因子についてはよく分かっていない。ビタミンDは、骨代謝だけでなく糖尿病や大腸がん、うつなどの慢性疾患の予防や進展にも関与することが示唆されており、近年最も注目を集めている栄養成分である。ビタミンDは神経ステロイドホルモンであり、ビタミンD活性化酵素は脳の視床下部や小脳、黒質などに存在し、さらに、ビタミンDレセプターは脳の帯状皮質や海馬など多くの領域のニューロンや神経膠に存在し、神経免疫調節、神経栄養因子の調整、神経保護作用、脳の発達など脳の多くの作用に関与している<sup>1,2)</sup>。このようなことから、ビタミンDのうつに対する好ましい効果が示唆される。

血中ビタミンD濃度と抑うつとの関連を検討したメタ分析では、10件の断面研究より血中ビタミンD濃度が低い群では高い群に比べてうつが1.31倍有意に高く、3件の縦断研究においても同様にうつリスクが2.21倍に上昇した<sup>3)</sup>。このように、観察研究ではうつに対するビタミンDの好ましい関連が示されているが、ビタミンDサプリメントを用いた介入研究では一致した結果は得られていない。例えば、オーストラリアの学生<sup>4)</sup>、カナダのビタミンD低濃度の外来患者<sup>5)</sup>、ノルウェーの肥満者<sup>6)</sup>を対象とした研究では、ビタミンD介入群でうつ症状が改善したが、その一方で、オーストラリアの高齢者<sup>7)</sup>、ノルウェーのビタミンD低濃度の中高齢者<sup>8)</sup>では、ビタミンD介入の効果は認めなかった。結果が一致しない理由として、対象者の年齢や特性が異なることに加え、アウトカムであるうつの評価法に問題があると考えられる。これまでの研究では、うつは自記式調査票を用いた主観的方法によるものであり、しかも調査票は研究により異なっていた。

近年、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) は、うつとの関連において注目されており、若いニューロンに対して分裂、分化、成熟、生存維持に関与し、成熟後は神経伝達物質放出の増強や神経伝達物質受容体の感受性抑制を担う重要なたんぱく質であり、うつ病患者で低いことが報告されている<sup>9)</sup>。一般集団においてもBDNFは抑うつ症状のバイオマーカーとなり得ることが示唆されている<sup>10)</sup>。しかし、うつを客観的に評価できるBDNF濃度を測定し、ビタミンDの効果を検討した研究はない。本研究では、うつに対するビタミンDの効果を明らかにするため、血清BDNF濃度を測定し、ビタミンDサプリメントを用いた臨床試験により検討する。

### 方法

#### 1. 研究方法

2010年1月より、拡大内視鏡にて初期大腸腫瘍を認め、内視鏡的に腫瘍を摘出した患者を対象に、大腸腫瘍再発予防に関するビタミンD介入研究を行った。2013年8月にエントリーを終え、92名が研究に同意、介入群または対照群のいずれかに無作為に割り付け、1年間(紫外線の多い夏の2か月は除く)ビタミンDサプリメント(1日服用量: ビタミンD 1,200国際単位、カルシウム 400 mg)またはプラセボ(1日服用量: カルシウム 400 mg)を投与した。対象者には、エントリー時、6か月後、1年後、2年後に調査を行った。調査では、うつ症状の評価(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D)を含む健康調査票、食事調査票、身体計測、採血を行った。収集し

た血清検体より体内のビタミン D 濃度を反映する 25 ヒドロキシビタミン D 濃度を測定し、残りの血清検体は協力者の同意を得て凍結保管した。本研究は、付随研究として凍結血清検体を用いて BDNF 濃度を測定した。

## 2. 対象者

研究に同意した 92 名のうち、同意撤回（3 名）、有害事象（3 名）、除外基準該当（1 名）、遠方への転居（1 名）、1 年後調査不参加（1 名）者を除く 83 名がベースライン、6 か月後、1 年後の全ての調査に参加した。83 名のうち、介入群は 40 名、対照群は 43 名であった。

## 3. 統計解析

介入群および対照群の対象特性について、連続変数は平均値 ± 標準偏差、カテゴリー変数は割合で示した。平均値の両群の差の検定には、Student の t 検定または Welch 検定を用いた。割合の両群の差の検定には、 $\chi^2$  検定または Fisher の正確検定を用いた。ベースラインにおける BDNF 濃度または CES-D スコアの平均値の両群の差の検定には、Student の t 検定を用いた。6 か月および 1 年後調査の BDNF 濃度または CES-D スコアの平均値は、それぞれのベースラインの値を調整し、両群の差の検定には共分散分析を用いた。各群におけるベースラインと 6 か月または 1 年後調査の BDNF 濃度または CES-D スコアの差の検定には、対応のある t 検定を用いた。ベースラインと 6 か月または 1 年後調査の BDNF 濃度または CES-D スコアの差の両群間における差の検定には、それぞれのベースラインの値を調整し、共分散分析を用いた。両側 P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。全ての解析は、SAS 9.3 版を用いて行った。

## 結果および考察

表 1 に対照群および介入群における対象特性を示す。年齢は対照群 61.7 歳、介入群 60.2 歳で両群に差はなかった。その他、body mass index の平均値、男性や喫煙者の割合、仕事および余暇での身体活動、糖尿病の既往歴においても両群で差はなかった。ビタミン D の摂取量は、ベースライン、6 か月後、1 年後の各調査時点において両群ほぼ同程度であった。抑うつ症状（CES-D スコア 16 点以上）の割合は、ベースラインおよび 1 年後調査時は介入群では対照群に比べて少なかったが、統計学的に有意ではなかった。血清 25 ヒドロキシビタミン D 濃度は、介入群ではベースライン 24.2 ng/mL、6 か月後 31.5 ng/mL、1 年後 32.7 ng/mL と高くなったが、対照群では介入群ほどの変化は認めなかった。また、ベースライン時の血清 25 ヒドロキシビタミン D 濃度は両群で差は認めなかったが、6 か月後および 1 年後は、介入群では対照群に比べて血清 25 ヒドロキシビタミン D 濃度が有意に高かった（6 か月後：P 値 = 0.003、1 年後：P 値 < 0.001）。

表1. 対照群および介入群における対象特性

	対照群	介入群	P 値 <sup>1</sup>
人数	43	40	
年齢 (平均±標準偏差、歳)	61.7±7.9	60.2±8.4	0.40
Body mass index (平均±標準偏差、kg/m <sup>2</sup> )	23.6±2.2	23.5±2.8	0.73
男性 (%)	74.4	70.0	0.65
喫煙者 (%)	25.6	40.0	0.16
仕事での身体活動 (20 メッツ-時/日以上、%)	20.9	10.0	0.17
余暇の身体活動 (10 メッツ-時/週以上、%)	51.2	42.5	0.43
糖尿病の既往 (%)	4.7	2.5	1
ビタミンD 摂取量 (平均±標準偏差、 $\mu$ g/1000 kcal)			
ベースライン	9.0±5.3	9.3±5.9	0.78
6か月後	9.2±6.0	8.2±4.0	0.41
1年後	8.6±5.6	9.0±5.1	0.75
抑うつ症状 (CES-D 16 以上、%)			
ベースライン	16.3	7.5	0.32
6か月後	11.6	12.5	1
1年後	18.6	5.0	0.09
血清 25 ヒドロキシビタミンD 濃度 (平均±標準偏差、ng/mL)			
ベースライン	21.6±7.0	24.2±6.8	0.09
6か月後	26.4±6.2	31.5±8.5	0.003
1年後	23.9±7.7	32.7±5.8	<0.001

CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

<sup>1</sup> 両群間における平均値の差の検定には、Student の t 検定または Welch 検定を用いた。

割合の差の検定には、 $\chi^2$  検定または Fisher の正確検定を用いた。

表2に対照群および介入群における BDNF および CES-D スコアの平均値の変化を示す。ベースラインの BDNF 濃度は、対照群 28.5 ng/mL、介入群 29.7 ng/mL で両群に差はなかった。対照群および介入群ともにベースラインから6か月後に BDNF 濃度 (ベースラインの BDNF 濃度を調整) は、それぞれ -2.7 ng/mL、-2.0 ng/mL と有意に低下した。また、ベースラインから1年後に BDNF 濃度 (ベースラインの BDNF 濃度を調整) は、対照群では -3.6 ng/mL、介入群では -4.9 ng/mL と有意に低下した。しかし、ベースラインから6か月または1年後の BDNF 濃度の変化は、対照群と介入群で差は認めなかった。ベースラインの CES-D スコアは、対照群 8.8、介入群 9.0 で両群に差はなかった。介入群において、ベースラインから1年後に CES-D スコアが有意に低下した (-3.0、P 値 < 0.001) が、その変化は対照群と介入群で差は認めなかった。全対象における抑うつ症状のある人 (CES-D スコア 16 点以上) 10 名とない人 73 名の BDNF 濃度の平均値は、それぞれ 31.1±9.1 ng/mL、28.8±7.4 ng/mL であった。

表2. 対照群および介入群における血清 BDNF 濃度および CES-D スコアの平均値の変化

	対照群 (43 名)	介入群 (40 名)	P 値
血清 BDNF 濃度 (ng/mL)			
ベースライン (平均±標準偏差)	28.5±7.3	29.7±8.0	0.47 <sup>1</sup>
6 か月後 (平均±標準誤差) <sup>2</sup>	26.4±0.6	27.0±0.6	0.44 <sup>3</sup>
1 年後 (平均±標準誤差) <sup>2</sup>	25.4±0.5	24.1±0.6	0.11 <sup>3</sup>
ベースラインと 6 か月後の差 (平均±標準誤差) <sup>2</sup>	-2.7±0.6	-2.0±0.6	0.44 <sup>3</sup>
P 値 <sup>4</sup>	<0.001	0.002	
ベースラインと 1 年後の差 (平均±標準誤差) <sup>2</sup>	-3.6±0.6	-4.9±0.6	0.11 <sup>3</sup>
P 値 <sup>4</sup>	<0.001	<0.001	
CES-D スコア			
ベースライン (平均±標準偏差)	8.8±6.0	9.0±4.9	0.83 <sup>1</sup>
6 か月後 (平均±標準誤差) <sup>5</sup>	7.1±0.7	7.5±0.8	0.75 <sup>3</sup>
1 年後 (平均±標準誤差) <sup>5</sup>	7.5±0.7	5.9±0.7	0.10 <sup>3</sup>
ベースラインと 6 か月後の差 (平均±標準誤差) <sup>5</sup>	-1.8±0.7	-1.4±0.8	0.75 <sup>3</sup>
P 値 <sup>4</sup>	0.019	0.099	
ベースラインと 1 年後の差 (平均±標準誤差) <sup>5</sup>	-1.3±0.7	-3.0±0.7	0.10 <sup>3</sup>
P 値 <sup>4</sup>	0.067	<0.001	

BDNF, brain-derived neurotrophic factor;

CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

<sup>1</sup> ベースラインにおける BDNF 濃度または CES-D スコアの平均値の両群の差の検定には、Student の t 検定を用いた。

<sup>2</sup> ベースラインの BDNF 濃度を調整した。

<sup>3</sup> 6 か月後および 1 年後調査の BDNF 濃度または CES-D スコアの平均値の両群の差の検定には、共分散分析を用いた。

<sup>4</sup> 各群におけるベースラインと 6 か月後または 1 年後調査の BDNF 濃度または CES-D スコアの差の検定には、対応のある t 検定を用いた。

<sup>5</sup> ベースラインの CES-D スコアを調整した。

本研究では、血清 BDNF 濃度に対するビタミン D サプリメントの効果は認めなかった。この理由の一つに、本対象集団は抑うつ症状のある人が少ない (CES-D スコアの平均値が低い) ことが考えられる。2,099 名の地域住民を対象としたイタリアの研究<sup>10)</sup> は、血清 BDNF 濃度と CES-D スコアは関連を認めなかった (相関係数 -0.032、P 値 = 0.15) が、CES-D スコア 28 以上のうつ症状の重い人において BDNF 濃度が低いことを報告した。本研究では、抑うつ症状のある人が少なく、全体的に BDNF 濃度が高かったために、ビタミン D サプリメントによる効果が現れにくかったのかもしれない。しかし、うつ症状を評価した CES-D スコアにおいてもベースラインから 6 か月または 1 年後の変化に両群で差を認めなかったことから、うつに対するビタミン D サプリメントの効果は期待できないかもしれない。BDNF 濃度とうつ症状との関連、さらにビタミン D と BDNF 濃度との関連については、今後さらに検討が必要である。

## 共同研究者

本研究の共同研究者は、国立国際医療研究センター臨床研究センター疫学予防研究部の溝上哲也部長、黒谷佳代上級研究員、さいたま赤十字病院消化器内科の笹島圭太郎部長である。本稿を終えるにあたり、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005 Jan;29(1):21-30. PMID: 15589699.
- 2) Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Dec;34 Suppl 1:S265-77. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.023. PMID: 19545951.
- 3) Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:100-7. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666. PMID: 23377209.
- 4) Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Feb;135(4):319-23. PMID: 9539254.
- 5) Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J.* 2004 Jul 19;3:8. PMID: 15260882.
- 6) Jorde RL, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med.* 2008 Dec;264(6):599-609. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18793245.
- 7) Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, Berk M. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2011 May;198(5):357-64. doi: 10.1192/bjp.bp.110.087544. PMID: 21525520.
- 8) Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 2012 Nov;201(5):360-8. doi: 10.1192/bjp.bp.111.104349. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22790678.
- 9) Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006 Jun 15;59(12):1116-27. Epub 2006 Apr 21. PMID: 16631126.
- 10) Terracciano AI, Lobina M, Piras MG, Mulas A, Cannas A, Meirelles O, Sutin AR, Zonderman AB, Uda M, Crisponi L, Schlessinger D. Neuroticism, depressive symptoms, and serum BDNF. *Psychosom Med.* 2011 Oct;73(8):638-42. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182306a4f. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21949427.