

1. 運動による、キヌレニン代謝とうつ症状の変化

安保 雅博

東京慈恵会医科大学 医学部 リハビリテーション医学講座

Key words : 運動, キヌレニン, BDNF, 体組成

緒 言

現在、日本は世界に類を見ないスピードで少子高齢化が進んでいる。それにより、色々な問題が明確化してきた。脳卒中に関して言えば、危険因子として予防できないのは年齢であるので平均寿命は男女とも 80 歳を超えてきたことから、2025 年には 2 人に 1 人が脳卒中の既往があると予測されている。また、脳卒中発症における死亡率がおおよそ 10% であるが、脳卒中は死亡原因の第 4 位であり、寝たきりの原因の第 1 位であり、さらには、平均寿命と健康寿命には男性で約 9 年、女性で約 12 年の差があることから、多くの患者が脳卒中後遺症を抱えながら苦勞されているということになる。また、危険因子として予防できない疾患としての認知症や癌などでも同様なことが言える。すべての項目で、共通して言えることは、予防できる危険因子をできるだけ減らそうということである。つまりは、予防医学の重要性があげられ、また、「quality of life: QOL (生活の質) を維持する、向上させる」という観点から、患者が自身の尊厳をより保ち得る生活の実現を目的とした援助も重要であるとされている。予防医学の分野で一番重要なことは、医療費の高騰を抑える意味でもセルフコントロールつまりは運動と食事ということになる。運動に関して問題なのは、どのくらいの量をどれだけ施行するかということになるが、過去の報告では、心血管疾患等のリスクの有無に関わらず、適切な管理の下で運動を行い、運動耐容能を 1METs 増加させることは、生存率の 12% の改善をもたらすと報告されている¹⁾。厚生労働省が実施している患者調査によれば²⁾、日本の気分障害患者数は 1996 年には 43.3 万人、1999 年には 44.1 万人だったが、2002 年には 71.1 万人、2005 年には 92.4 万人、2008 年には 104.1 万人と増加しつづけており、日本では中高年でも頻度が高いので、うつ病に対する社会経済的影響が大きいのが事実である。

我々は、脳卒中後遺症の患者に対して欧米では認可されている経頭蓋磁気刺激を用いて脳卒中後遺症の上肢麻痺の改善を積極的に行っている。米国ではうつ病の治療として経頭蓋磁気刺激が用いられている。うつ病の原因には、脳由来神経栄養因子 (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor) の減少ともいわれている。脳卒中後遺症の上肢麻痺の改善前後の BDNF を調べたところ、脳卒中後遺症の上肢麻痺の改善に大きく BDNF が関わっていることがわかり³⁾、経頭蓋磁気刺激によって増加することもわかった。なので、米国ではうつ病の治療として用いられていることも理解できる。経頭蓋磁気刺激による Neuromodulation は明らかなことなので⁴⁾、気分に影響を与える神経や物質の脳内バランスを整えるのだろう。また、うつに影響があるとされているキヌレニンは、運動によって骨格筋が刺激されると代謝が亢進されことも報告された⁵⁾。我々は、キヌレニン酸が脳卒中後遺症のモデルラットの麻痺改善を促進されることを報告した⁶⁾。また、うつに影響があるとされているキヌレニンは、運動によって骨格筋が刺激されると代謝が亢進されることも報告された⁶⁾。よって、この研究は、運動によってもたらせられる効果をいろいろな方面から検証をした。

方 法

2016 年 12 月 1 日以降、A 病院の介護予防リハビリテーションサービスの利用を新規に開始する年齢 50 歳以上で同意が得られた利用者を運動群とした。対照群として、年齢 50 歳以上の A 病院外来通院中患者及びそのご家族で協力の得られた方を登録した。除外基準は、(1) 筋疾患の既往のある方、(2) トリプトファンを含むサプリメントを内服する方、(3) 介入開始時点でジムなどの運動施設に通っている方、(4) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、HIV 検査陽性の方とした。

- ① 運動群、対照群ともに8週間の観察を行った。運動群に対しては週2回担当療法士介入の元、集団での準備体操、マット体操および筋力トレーニング、有酸素運動を含む約2時間の運動プログラムを行い、加えて、週1回約30分の自主トレーニングの指導を行った。対照群に対しては、観察期間中、それ以前と変わらない生活を指導した。
- ② 次の項目を介入前後の2ポイントで測定した。身長、体重、BMI、血圧、体組成計による筋肉量・体脂肪量・体脂肪率測定、末梢血採血(KYN、BDNF、pro-BDNF、血算、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、BUN、Cr、Glu、HbA1c、グリコアルブミン、LDL-Cho、HDL-Cho、T-Cho、TP、Alb、CK、高感度CRP、フィブリノーゲン、IGF-I、インスリン、DHEA-S、HANP、BNP、アディポネクチン、総ホモシステイン、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原抗体、梅毒定性)。測定に際して、事前にB型肝炎、C型肝炎、HIV、梅毒の検査を行い、陽性患者は除外とした。
- ③ 介入前後で、抑うつの評価としてPHQ-9、認知機能評価としてHDS-R、MMSE、不安評価として新版STAI、生活の質の評価としてEQ-5D-5Lを担当の医師もしくは療法士が行った。新版STAIに関しては、状態不安(Y-1)と特性不安(Y-2)のそれぞれに関して評価を行った。
- ④ 以上の項目に関して、介入前後の評価を運動群、対照群ともに行い、比較検討した。
なお本研究は、A病院の倫理審査委員会の承認のもとに行われた。

結 果

2016年12月1日以降上記の方法で、対象者の登録を検討したが、度重なるインフルエンザによる病棟閉鎖などあり、登録に非常に難渋を極めた。2017年3月31日時点で、新規利用者8名のうち、7名の同意が得られたが、病状悪化による通所困難1名、継続拒否1名、感染症陽性による脱落2名があったため、3名の評価を行った。対照群に関しては4名の同意が得られ評価を行った。表1に全体の評価表を示す。症例数が少ないことから、統計学的手法は用いず、介入評価前後で、測定数値が各々の郡の症例がすべて増加ないし減少した項目を抽出した。介入評価前後で、測定数値が各々の郡の症例がすべて増加ないし減少した項目を含んでいた。運動群で、増加したのが、WBC(μ L)で、前 4966.7 ± 665.9 、後 5666.7 ± 723.4 、CK(IU/L)で、介入前 59.3 ± 12.7 、介入後 72 ± 11.5 、BNP(pg/ml)で介入前 56.1 ± 40.5 、介入後 69.5 ± 40.6 、BDNF(pg/mL)で、介入前 12539.9 ± 6203.2 、介入後 14657.6 ± 6319.6 であった。対照群で、増加したのが、KYN(ng/mL)で介入前 261.3 ± 91.3 、介入後 155.5 ± 30.1 で、pro-BDNF(pg/mL)で介入前 173.2 ± 133.1 、介入後 204.8 ± 155.5 であった。運動群において、精神的評価の減少を示したのが新版STAIの状態不安(Y-1)があり、介入前 34.7 ± 4.2 、介入後 30 ± 1 であった。また、運動群で減少した血液生化学検査では、LDL-Cho(mg/dL)で、介入前 146.3 ± 25.5 、介入後 136.3 ± 16.5 、Glu(mg/d)で、介入前 127 ± 14.7 、介入後 102 ± 8.7 で、高感度CRP(ng/mL)介入前 1620.3 ± 1878.4 、介入後 483.7 ± 182.6 で、グロAlb(%)介入前 16.7 ± 0.7 、介入後 16.1 ± 0.3 で、血圧(収縮期のみ)は介入前147/82、介入後127/76で、pro-BDNF(pg/mL)介入前537.2、介入後515.7であった。

表1. 介入前後の評価

一般情報	年齢 性別 身長	運動群		対照群	
		83.3±6.5 女性3名 153.2±4.6		70.3±6.3 女性3名、男性1名 151.7±12.5	
体組成計		pre	post	pre	post
	体重	42.3±8.5	42.5±8.7	53.4±8.4	52.9±8.6
	筋肉量	27.3±3	27.5±3.1	36.4±8.5	36.3±8.2
	体脂肪量	12.9±7.8	12.8±8.8	14.6±2.2	14.4±2.3
	BMI	19.1±4.2	19.3±4.4	23.2±1.3	23.0±1.3
	体脂肪率	29±14.7	28.5±17.6	26.4±6.6	27.6±5.4
	血圧	147/82	127/76	134/85	138/85
精神神経評価	HDS-R	26.7±4.2	27.7±1.5	27.5±2.4	29.3±1.0
	MMSE	27.7±3.2	27.3±3.8	27.5±3.1	29.3±1.0
	PHQ-9	4.3±4.9	5.7±5.1	1±2	0
	STAIY1	34.7±4.2	30±1	37±9.9	32.3±6.0
	STAIY2	39.3±9.9	38.7±9.5	32.3±6.4	31.3±5.6
	EQ5D	0.8±0.02	0.9±0.1	0.9±0.2	0.9±0.1
末梢採血	HbA1c (%)	5.9±0.1	5.7±0.3	5.5±0.2	5.5±0.1
	WBC (/uL)	4966.7±665.9	5666.7±723.4	5225±1024.3	4825±590.9
	RBC (x10000/uL)	408±30.4	418±38.0	454±13.7	460.8±21.4
	Hb (g/dL)	12.2±0.8	12.5±1.1	13.5±0.9	13.8±0.8
	Ht (%)	38.3±2.2	39.2±4.0	42.8±2.5	43.3±2.9
	MCV (fL)	94.0±2.9	93.7±1.6	94.3±5.8	94±5.9
	MCH (pg)	29.9±2.0	30±1.0	29.8±2.1	29.9±1.6
	MCHC (%)	31.7±1.1	32±0.7	31.6±0.8	31.8±0.5
	PLT (x10000/uL)	23.6±6.6	23.4±5.7	25.9±6.0	24.8±3.8
	好感度CRP (ng/mL)	1620.3±1878.4	483.7±182.6	387±129.5	319.8±119.2
	IGF-I (ng/mL)	54.3±16.9	54.3±16.1	81.5±3.3	86.3±5.0
	インスリン (uIU/mL)	14.6±6.7	8.9±2.1	11.7±5.2	9.2±4.7
	DHEA-S (ug/dL)	77.3±44.1	79.3±46.4	68±24.1	79±44
	HANP (pg/mL)	63.9±40.6	67.1±27.6	65.3±26.4	55±23.8
	BNP (pg/mL)	56.1±40.5	69.5±40.6	51.7±37.2	42.2±38.8
	アディポネクチン (ug/mL)	33.3±13.8	35.8±15.7	15.6±6.3	14.9±5.7
	TP (g/dL)	7.2±0.3	7.1±0.3	7.3±0.4	7.3±0.7
	HDL-Cho (mg/dL)	69.7±0.6	71.7±3.1	75.8±18.2	79.3±23.1
	LDL-Cho (mg/dL)	146.3±25.5	136.3±16.5	113.5±31.5	116±37.8
	グリッパ (%)	16.7±0.7	16.1±0.3	14.4±1.1	14.4±1.1
	Alb (g/dL)	4.2±0.1	4.2±0.2	4.5±0.2	4.4±0.3
	Glu (mg/dL)	127±14.7	102±8.7	107±17.3	100.3±9.6
	T-Cho (mg/dL)	238±17.3	232.7±1.5	212.5±17.3	213.8±22.7
	UN (mg/dL)	16.7±4.5	17.7±2.7	15.4±4.1	16.1±2.9
	Cr (mg/dL)	0.7±0.1	0.6±0.2	0.6±0.1	0.7±0.2
	CK (U/L)	59.3±12.7	72±11.5	120.2±35.4	117.5±57.1
	AST (U/L)	22.3±5.0	20.7±3.2	23.5±4.2	21.5±2.6
	ALT (U/L)	12.7±6.4	11±4.6	19±6.4	16.3±3.2
	LDH (U/L)	182±28.2	185±16.1	188.5±27.7	180.8±22.4
	ALP (U/L)	238.7±39.8	226.7±15.9	277.5±77.5	264.8±63.4
	γGTP (U/L)	21±7.8	15.7±1.2	21.5±16.3	22±16.7
	フィブリノーゲン (mg/dL)	398.3±107.9	322.7±32.5	291.3±43.7	296±16.6
	総ホモシステイン (nmol/mL)	8.8±3.0	7.7±0.4	8.7±3.0	8.6±2.7
KYN (ng/mL)	281.0±139.6	213.7±76.1	261.3±91.3	155.5±30.1	
BDNF (pg/mL)	12539.9±6203.2	14657.6±6319.6	22001.6±5490.3	21420.2±9565.5	
pro-BDNF (pg/mL)#	537.2±0	515.7±0	173.2±133.1	204.8±155.5	

検量線定量下限値以下 2名あり

平均値と標準偏差を記載

今回の結果から、運動群は、運動効果が表れていることを示しているが、現在、症例数を増やし、精度ある内容を検討している。

共同研究者

本研究の共同研究者は、東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座の高木聡である。本稿を終えるにあたり、本研究を御支援いただき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) Myers JI, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002 Mar 14;346(11):793-801.PMID: 11893790
- 2) 厚生労働省：みんなのメンタルヘルス
http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_depressive.html
- 3) Niimi M, Hashimoto K, Kakuda W, Miyano S, Momosaki R, Ishima T, Abo M. Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke. *PLoS One.* 2016 Mar 23;11(3):e0152241. doi: 10.1371/journal.pone.0152241. eCollection 2016.
- 4) Yamada N, Kakuda W, Senoo A, Kondo T, Mitani S, Shimizu M, Abo M. Functional cortical reorganization after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis: evaluation by functional magnetic resonance imaging in poststroke patients. *Int J Stroke.* 2013 Audio: 10.1111/ij.s.12056. Epub 2013 May 22.PMID: 23692672
- 5) Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, Correia JC, Izadi M, Bhat M, Schuppe-Koistinen I, Pettersson AT, Ferreira DM, Krook A, Barres R, Zierath JR, Erhardt S, Lindskog M, Ruas JL. Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression.*Cell.* 2014 Sep 25;159(1):33-45. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.051.
- 6) Abo M, Yamauchi H, Suzuki M, Sakuma M, Urashima M. Facilitated beam-walking recovery during acute phase by kynurenic acid treatment in a rat model of photochemically induced thrombosis causing focal cerebral ischemia. *Neurosignals.* 2006-2007;15(2):102-10. Epub 2006 Aug 3.PMID: 16888405