

D-2. うつ病難治化の生物学的要因に関する研究

D-2-1. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現計測法の開発

これまでにヒトでの BDNF 発現の報告は、血清・血漿を用いての検討と死後脳を用いての解析がある。うつ病の病状の変化と血清 BDNF 濃度の研究については、これまでに Shimizu ら (Biol Psychiatry 54: 70-75, 2003) や Karege ら (Biol Psychiatry 57:1068-1072, 2005) の報告がある。両者の研究とも、うつ病病相期では有意な BDNF 濃度の低下を報告しており、特に前者の研究では BDNF 濃度低下は病相寛解期で回復することも報告されている。しかしながら血清 BDNF の由来の大半は、血小板からの放出によることが報告されており、血清 BDNF 濃度の低下は発現の減少ではなく血小板機能の低下を反映している可能性もある。同時に血小板由来ということは、血小板が骨髄で形成された時点での BDNF 発現を反映しており、採血時の病態を血清 BDNF 濃度はリアルタイムで反映しているわけではないと考えられる。

末梢血白血球由来の BDNF mRNA 発現は血清 BDNF 濃度とは異なり、リアルタイムで発現をモニターしているため、病状変化との密接な相関が予想される。このような意味で本年度の我々の少数例での検討から得られた、未治療うつ病者の有意な BDNF mRNA 発現の低下は、うつ病の病態に対する BDNF の重要性を示唆するものと思われる。

GDNF mRNA 発現については BDNF mRNA と異なり有意な差は検出されなかったが、これは少数例による検討であると同時に、BDNF に比較して GDNF 発現が低いために、有意な差が出なかった可能性もある。従っていずれにせよ、今後はうつ病臨床症状の改善を慎重にモニターしながら、治療前・後での BDNF, GDNF mRNA 発現量の変化を追跡していく必要があると思われる。

D-2-2. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析

これまでのうつ病についての基礎的・臨床的研究から、うつ病病相期での BDNF, GDNF 発現減少、病相寛解期での BDNF, GDNF 発現

正常化が報告されている。最近のエピジェネティクス研究の進歩から、このような発現の変動には各遺伝子のプロモーター上にある CpG アイランドのシトシンのメチル化の変動が、密接に関与していると考えられている。従って末梢血由来ではあるが BDNF, GDNF 遺伝子のプロモーターのメチル化を治療前に解析することは、その後の抗うつ薬によるこれらの遺伝子発現の変動を予測する意味で重要な情報を提供してくれることになると思われる。

本年度の実験結果から、BDNF, GDNF 遺伝子の exon1 の上流のコア領域の CpG アイランドでの MSP 法によるメチル化の検討から、多くの健康者ではメチル化されていないことがわかった。しかしながら健康者でもメチル化されているケースがあり、メチル化の程度を bisulfite-sequencing 法にて詳細に解析する必要があると思われた。このような結果は、BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターの DNA メチル化があると、うつ病を引き起こすという直接的な関係にはないことを示唆していると思われる。

D-3. 難治性うつ病の治療反応性予測と fMRI による客観的診断法の確立に関する研究

検討-1 の結果から、符号化及び想起フェーズの両方で海馬の賦活が確認され、海馬が連合記憶において機能するという知見が得られた。また、脅威語の処理において海馬活動は低下し、意味処理に関わる左中側頭回の活動が亢進し、さらに海馬と右下側頭回の結合は低下していた。これはネガティブな単語の意味処理に認知資源を奪われた可能性を示唆している。

検討-2 では、うつ病患者では海馬傍回の活動が健常者よりも低下していることが示された。この知見は、海馬の周辺構造がうつにより機能低下を引き起こしている可能性を示唆している。さらにデータを増やすことで、治療反応性を海馬機能が予測できるか検討していく。

D-4. MRI による海馬容積の測定と評価

1) マニュアルトレース法による海馬・扁桃容積測定の信頼性の検討

330 画像と多数例の画像サンプル測定においても海馬・扁桃容積測定の信頼性は、

過去の報告と比較して差を認めなかった。

2) うつ病の治療抵抗性(難治化)と海馬容積の関連についての解析のための予備的検討

実際に数値として解析結果を得ることが可能であることが示された。また、うつ病群の海馬体積を健常対照者と比較した結果、うつ病群で海馬容積が小さいという過去に報告された結果と一致した結果が得られ、研究デザイン・解析方法が妥当であることが示された。

D-5. 難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

男性気分障害患者群が男性健常者群と比較して有意にシグマ-1受容体濃度が低下していた。結果の解釈に関してはいくつか可能性が考えられるが、シグマ-1受容体低下とシグマ-1受容体の遺伝子多型との関連がなかったことから、遺伝子以外の発現調節系が関与する可能性が高いことが示唆された。シグマ-1受容体がプロゲステロン、テストステロンおよび神経ステロイドと親和性が高いことから、ひとつの可能性として、それらの性ホルモンの関与が今回の結果に関連する可能性が考えられた。いずれにしても今後の検討が必要である。

D-6. 難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の有用性の検討：血中 BDNF, cytokines 動態からの検討

今回の結果より、難治性うつ病では非定型抗精神病薬の追加投与が有効であり、錐体外路症状の悪化もない可能性が示唆された。そして、その作用気序の一つとして BDNF への影響が関連している可能性が明らかとなった。我々は、これまでに難治性うつ病(特に妄想性うつ病)ではドパミン神経系の活動性の亢進しており、非定型抗精神病薬によるドパミン神経系の抑制作用がその臨床効果と関連していると報告している(Goto et al, 2006)。以上のことから、難治性うつ病に対する非定型抗精神病薬の作用はドパミン神経系や BDNF への作用を介している可能性が考えられる。さらに、最近ドパミン神経と BDNF との crosstalk を示唆する報告もなされている。今回、追加投与した非定型抗精神病薬の投与量はいずれも

少量であり、非定型抗精神病薬の有する 5-HT_{2A} 受容体への作用も臨床効果と関連する可能性もある。さらに、非定型抗精神病薬併用による錐体外路症状をはじめとした有害事象の発現も認められなかった。我々は抗うつ薬による血中 BDNF 濃度の増加には、少なくとも 8 週間以上が必要であることを報告(Yoshimura et al, 2007)したが、今回の非定型抗精神病薬追加 4 週間後にはすでに血中 BDNF 濃度が増加していることは大変興味深い。この早期の血中 BDNF の増加には、抗うつ薬や気分安定薬と非定型抗精神病薬の相加・相乗作用が関係している可能性も考えられる。また今回の結果から、うつ病の難治化に IL-6 の上昇が関係している可能性も示唆された。IL-6 は視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA axis)やセロトニントランスポーター(5-HTT)へも影響を与えることが知られており、IL-6 が HPA axis や 5-HTT を regulate することにより、うつ病の難治化を誘導している可能性もある。今後、IL-6 を標的とした抗うつ薬の開発が難治性うつ病の治療に役立つ可能性も考えられる。

D-7. 老年期うつ病の病態と治療に関する研究

これらの結果は本邦においては初めての COPD に関する抑うつデータであり、ほぼ欧米と同様な率の抑うつ状態が明らかとなった。今後増加が予想させる疾患であるだけに、精神面の対応も合わせて対策が望まれる。

これまで我々は炭酸リチウムが濃度依存的に神経幹細胞の増殖能を促進することを報告しているが、このことは増殖の過程と分化は単純に同一というよりむしろ拮抗的なバランスが存在している可能性が示唆され、うつ病の難治化・慢性化にはグリア細胞の役割が重要であることが推察された。

D-8. 抗うつ薬の初期反応性と診断変更・副作用の関連ドパミン・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

D-8-1. 青年期うつ病における診断変更の予測因子：抗うつ薬の初期反応性と副作用の検討

青年期(25歳未満)の大うつ病症例における抗うつ薬への初期治療反応性、副作用、診断変更との関連を後方視的に調査し

た。治療初期のASの出現がその後の双極性障害への診断変更に関連していたが、初期の治療反応性は診断変更に関連していなかった。

D-8-2. 難治性うつ病に対するドパミンアゴニストの効果と効果予測因子に関する研究

ドパミン・アゴニストは難治性単極性うつ病の50%~60%に有効であり、かつ寛解をもたらした。まだ症例数は少ないものの、ドパミン・アゴニストがStage2の難治性大うつ病(Thase & Rush 1995)の患者に有効であったことは重要であり、前方視的オープン試験では本研究がはじめての報告である。主として脳内のノルアドレナリン系とセロトニン系に作用する従来の抗うつ薬(SSRIやSNRIも含めて)に治療抵抗性のうつ病にドパミン系に作用する薬物が有効であることは、難治性うつ病の病態にドパミン系が関与していることを示唆している。

ドパミン・アゴニストに対する反応者(HAM-Dでの)5例中4例(80%)で脳糖代謝低下が認められ、さらに治療により糖代謝が是正された。今後症例数を増やして確認する必要はあるが、この結果は治療前のFDG-PET所見がドパミン・アゴニストの効果予測因子となる可能性を示唆している。

今後難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果とその作用機序を解明することが、難治性うつ病の病態解明につながると期待される。

D-9. 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

難治性うつ病の病態生理にかかわる要因として、PMDDで卵胞期から黄体期にかけて抑うつ症状が出現する際に中枢セロトニン機能が大きく低下し、逆に黄体期から卵胞期にかけて抑うつ症状が消える際に中枢セロトニン機能が大きく亢進していることから、従来から指摘されてきたようにセロトニン機能の関与が依然として注目される。睡眠・覚醒リズムの検討やECT前後における中枢セロトニン機能の検討は症例をさらに蓄積する必要がある。また、セロトニン症候群の症例に見られるように、たとえ常用量であってもこのような副作用を呈する患者が存在することは難治性の一因として念頭に置く必要がある。性格面では、

dysthymia 親和型が治療阻害要因として注目される。

難治性うつ病の治療法に関しては、広く認められているリチウム増強療法の対象が心疾患を有する高齢者へ広がる可能性がある。また、アリピプラゾールの少量追加が有効である可能性も示唆されたので、IRBの承認を得て前向き研究を始める予定にしている。rTMSに関してはさらに症例を蓄積する必要がある。

D-10. 難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する研究

解析には症例数の増加が必要であるが、現時点において予想される結果としては、治療反応群において、治療後の右大脳半球の血液量の増加が抵抗群と比較しより多く認められることが挙げられる。また、今後rTMS施行症例を増やすことで、rTMSによる治療への反応群と抵抗群において、薬物療法とは異なる治療反応性に関連する因子の特定が可能となると想定している。

E. 結論

うつ病難治化の心理社会的要因の解析研究

うつ病治療の初期段階で、抗うつ薬に対する治療反応性を予測し難治化を予防するスクリーニング法を開発する目的で、幼少期の不遇な養育環境、対人関係様式、病前性格がどのようにうつ病治療反応性に影響するかを検討した。本研究の結果より、幼少期の不遇な養育環境、病前性格の測定は、うつ病の治療反応性を予測するスクリーニング法として評価可能であることがわかった。

本年度の実験結果から、ヒト末梢血白血球由来のBDNF mRNA発現は未治療うつ病患者で有意に減少していた。抗うつ薬治療による病状改善時には、治療前にみられた発現減少は検出されなかった。GDNF mRNAは、未治療うつ病患者と健康対照者間で有意な変化はなく、治療前・後でも変化はなかった。

末梢血からのBDNF、GDNF遺伝子のexon1上流のコア領域のCpGアイランドのメチル化の検討では、健康者のほとんどは非メチル化状態にあったが、健康者にもメチル化状態が見られた。

難治性うつ病の治療反応性予測とfMRIによる客観的診断法の確立に関する研究

新規に作成した単語連合記憶課題は、海馬機能を頑健に検出することが可能な課題であることが示された。うつ病では、海馬周辺構造に機能低下がみられたため、うつにおける海馬の変化と治療反応性の予測を検討する必要があると考えられる。

MRIによる海馬容積の測定と評価

1.5T MRIによる高解像度脳画像を元にした、海馬・扁桃体容積測定は十分な信頼性が確認された。今後、うつ病と海馬・扁桃体容積の関連についての因果関係推測のための縦断研究、診断補助としての性能、治療反応性の予測のための研究等へとつながる結果が得られた。今回確認されたマニュアルトレース法を用いた方法に加えて、VBMによる解析を用いた手法を含め、本研究班におけるうつ病の難治化を海馬体積が予測するか否かを検討するためのデザイン・解析方法の妥当性が示唆された。今後、症例数を重ね最終解析により、新たなうつ病治療につながる知見が得られる。

抗うつ薬の初期反応性と診断変更・副作用の関連ドパミン・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

難治性単極性うつ病10例に対してドパミン・アゴニスト併用の効果を前方視的に検討した。その結果ドパミン・アゴニストへの反応率と寛解率は50%と高く、治療前のFDG-PETによる脳内糖代謝低下がドパミン・アゴニストの治療反応性を予測する因子である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

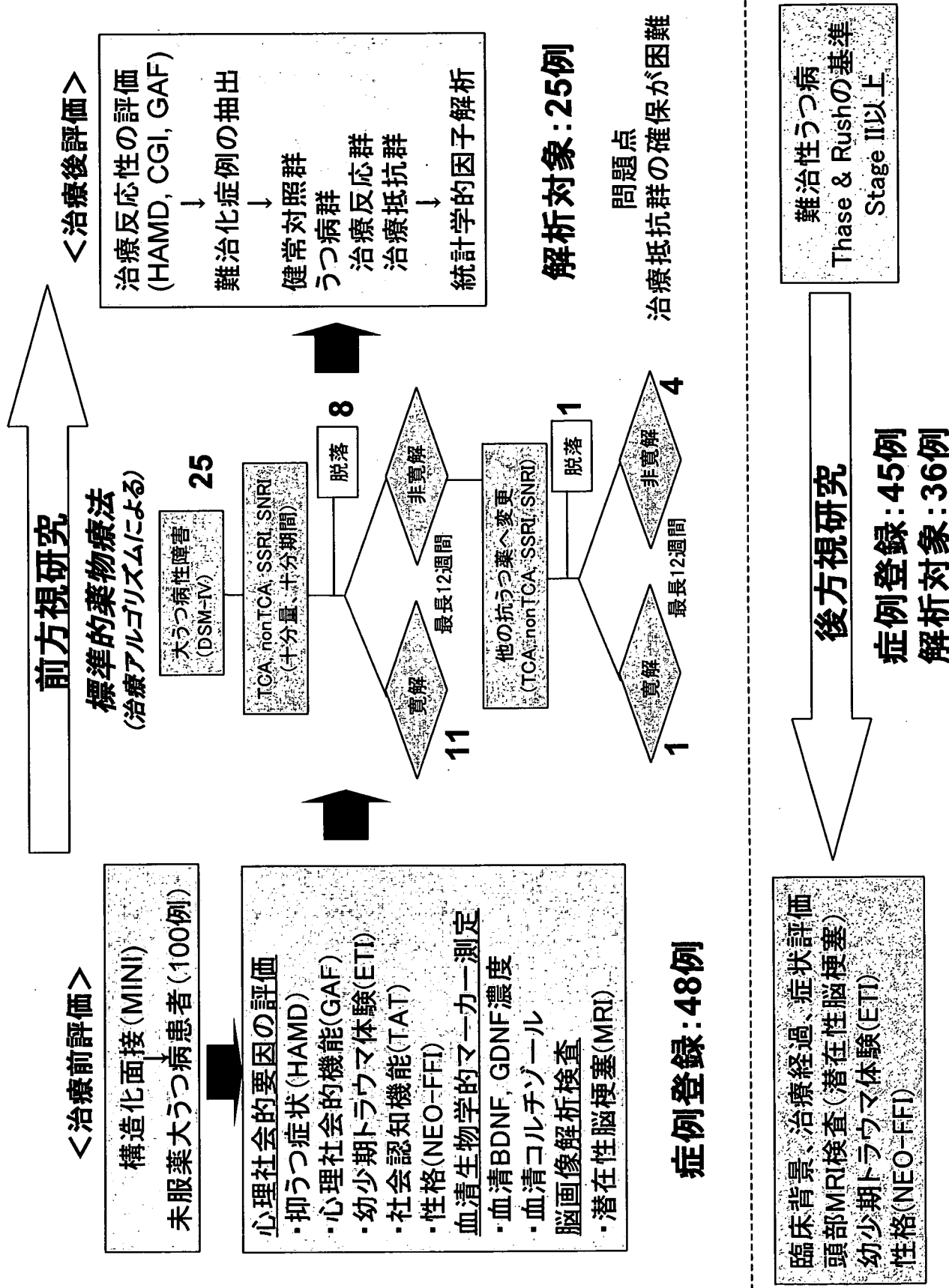
G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Hama,S., Yamashita,H., Shigenobu,M., Watanabe,A., Kurisu,K. Yamawaki,S., Kitaoka,T. : Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 257: 149-152, 2007.
- 2) Takami,H., Okamoto,Y., Yamashita,H., Okada,G., Yamawaki,S. : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 15: 594-603, 2007.
- 3) Kawano,K., Morinobu,S., Sawada,T., Tsuji,S., Erabi,K., Fuchikami,M., Kozuru,T., Yamawaki,S., Hisaoka,K., Takebayashi,M. : Prior neonatal isolation reduces induction of NGF mRNA and decreases GDNF mRNA in the rat hippocampus of juvenile and adult rodents subjected to immobilization stress. *Synapse* 62: 259-267, 2008.
- 4) Hakamata,Y., Matsuoka,Y., Inagaki,M., Nagamine,M., Hara,E., Imoto,S., Murakami,K., Kim,Y., Uchitomi,Y. : Structure of orbitofrontal cortex and its longitudinal course in cancer-related post-traumatic stress disorder. *Neurosci Res* 59: 383-389, 2007.
- 5) Inagaki,M., Yoshikawa,E., Kobayakawa,M., Matsuoka,Y., Sugawara,Y., Nakano,T., Akizuki,N., Fujimori,M., Akechi,T., Kinoshita,T., Furuse,J., Murakami,K., Uchitomi,Y. : Regional cerebral glucose metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis. *J Affect Disord* 99: 231-236, 2007.
- 6) Inagaki,M., Yoshikawa,E., Matsuoka,Y., Sugawara,Y., Nakano,T., Akechi,T., Wada,N., Imoto,S., Murakami,K., Uchitomi,Y. : Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 109: 146-156, 2007.
- 7) Hisaoka,K., Takebayashi,M., Tsuchioka,M., Maeda,N., Nakata,Y., Yamawaki,S. : Antidepressant increase glial cell line-derived neurotrophic factor production through monoamine-independent activation of protein tyrosine kinase and extracellular signal-regulated kinase in glial cells.

- Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 321: 148-157, 2007.
- 8) 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. P-N Biol Psychiatry 31: 1034-1037, 2007.
 - 9) Goto,M., Yoshimura,R., Kakihara,S., Shinkai,K., Yamada,Y., Kaji,K., Ueda,N., Nakamura,J. : Risperidone in the treatment of psychotic depression. P-N Biol psychiatry 30: 701-707, 2006.
 - 10) Yukimasa,T., Yoshimura,R., Tamagawa,A., Uozumi,T., Shinkai,K., Ueda,N., Tsuji,S., Nakamura,J. : High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. Pharmacopsychiatry 39: 52-59, 2006.
 - 11) Yoshimura,R., Nakano,Y., Hori,H., Ikenouchi,A., Ueda,N., Nakamura,J. : Effects of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. Hum Psychopharmacol 21: 433-438, 2006.
 - 12) Terao,T.: Small doses of aripiprazole augmentation of antidepressants: three case reports. Prim Care Companion (in press).
 - 13) 高見浩、岡本泰昌、山下英尚、岡田剛、山脇成人 : 老年期うつ病における寛解1年以内の脳機能低下—functional MRIによる検討—、分子精神医学 7: 182-183, 2007
 - 14) 山下英尚、小鶴俊郎、日域広昭、岡田剛、山脇成人 : SSRI と SNRI による脳卒中後うつ病の治療、成人病と生活習慣病 37: 457-462, 2007
 - 15) 森信 繁 : ストレス反応性とうつ病感受性、精神神経学雑誌 109:854-858, 2007.
 - 16) 吉野敦雄、岡田剛、岡本泰昌 : 治療抵抗性うつ病の脳画像研究、脳と精神の医学 18: 45-53, 2007
 - 17) 岡田剛、岡本泰昌、山脇成人 : Functional MRI うつ病の補助診断法としての可能性、精神医学 49: 285-291, 2007
 - 18) 竹林 実 : うつ病におけるシグマ受容体の役割について、臨床精神薬理 10: 1213-1221, 2007.
 - 19) 井上 猛他 : 難治性うつ病に対するドパミン関連薬剤の効果と安全性、脳と精神の医学 18: 35-43, 2007.
 - 20) 井上 猛他 : 抗パーキンソン薬の新しい使い方—気分障害への効果—、精神科 11: 350-355, 2008.
 - 21) 津留寿船、寺尾 岳、井上喜美代 : 心筋梗塞の既往のある高齢のうつ病患者において lithium carbonate 追加による増強療法が奏効した 2 症例、九州神経精神医学、53: 47-51, 2007.
- ## G-2. 学会発表
- 1) Takebayashi,M., Hisaoka,K., Meada,N., Tsuchioka,M. : Altered levels of whole blood sigma-1 receptor protein in patients with mood disorders. Society for Neuroscience 2007.11. (San Diego , USA)
 - 2) Inoue,T. : Treatment-resistant depression in the elderly. Morning Seminar, 13th International Psychogeriatric Association Congress, 2007.10. (Osaka)
 - 3) 森信 繁 : ストレス反応性とうつ病感受性 第 103 回日本精神神経学会, 2007 年 7 月 (高知)
 - 4) 倉田明子、森信 繁、淵上 学、山脇成人 : 産褥期うつ病モデルラットの養育行動と仔のストレス脆弱性に関する研究 第 29 回日本生物学的精神医学会, 2007 年 7 月 (札幌)
 - 5) 吉村玲児他 : 治療抵抗性うつ病への非定型抗精神病薬追加投与の有効性 : 血中 BDNF およびサイトカイン濃度からの検討 第 17 回日本臨床精神薬理学会, 2007 年 10 月 (大阪)
 - 6) 小澤寛樹 : 高齢者の鬱 第 49 回日本老年医学会学術集会, 2007 年 6 月 (札幌)
 - 7) 白井康之他 : 青年期うつ病における診断変更の予測因子 : 抗うつ薬の初期反応性と副作用の検討 第 29 回日本生物学的誠意心医学会, 2007 年 7 月 (札幌)
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

難治性うつ病の生物・心理・社会的要因解析の多施設共同研究



Ⅱ. 分担研究報告

分担研究報告書

うつ病難治化の心理社会的要因の解析研究

主任研究者 山脇成人 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 教授

研究要旨 本年度は、難治性うつ病の治療反応性の予測に向けて、薬物療法に対する反応性から、3群（非反応群、脱落群、反応群）に分け、幼児期の養育環境、対人関係様式、病前性格に関して比較検討を行った。その結果、非反応群の幼児期のトラウマ体験は3群間で最も少ないものの、性格特性は治療効果が期待されない予後不良型のパーソナリティ特徴を示すことが示された。次年度は、対人関係様式の解析を進めるとともに、抗うつ薬に対する治療反応性を予測する評価法として、幼児期の養育環境、対人関係様式、病前性格が、テスト・バッテリーとして評価可能であるか解析をさらに進める計画である。

A. 研究目的

近年精神科診断で頻用される DSM-IV のうつ病診断は、過去 2 週間の大うつ病エピソードの有無による横断診断であり、内因・外因・心因という病因・病態や生育歴、病前性格などの縦断的視点が考慮されていない。そのため、治療にもそれらの視点が反映されず、薬物療法に反応しない難治性うつ病が増加している。一方、うつ病の治療アルゴリズムが作成されているが、抗うつ薬治療に反応しないことが判明した段階で、電気けいれん療法（ECT）やリチウム増強治療を選択する手順になっており、治療反応性や難治化予測の客観的診断法はまだ確立されていない。うつ病治療の初期段階に、抗うつ薬に対する治療反応性を予測し、適切な治療的介入をすることはうつ病の難治化を予防するために必要不可欠である。このため本分担研究者らは、幼児期の不遇な養育環境、対人関係様式、病前性格が、どのようにうつ病の予後に影響をおよぼすかを解明する目的で初年度は、外来初診時に実施可能な、1) 幼少期の養育環境、2) 対人関係様式を規定するパーソナリティ、3) 人格、を評価できるテスト・バッテリーの作成を行った。

昨年度に引き続き、本年度も、難治性うつ病の心理社会的要因の予測に向けて予備的検討を行った。難治性うつ病の心理社会

的要因の1つとして挙げられている不遇な養育環境、対人関係様式、病前性格について、うつ病の難治性との関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

難治性うつ病の心理社会的要因として、幼児期の養育環境、対人関係様式、性格特性がうつ病の難治化に及ぼす影響を検討するために、幼少期トラウマ体験（Early Trauma Inventory: ETI）、主題統覚検査（Thematic Apperception Test: TAT）、短縮版ネオ人格目録改訂版（NEO-Five Factor Inventory: NEO-FFI）を用いた。

幼少期トラウマ体験は、Bremner, Vermetten, Mazure (2000) によって作成された Early Trauma Inventory の自己報告版を参考に作成したものである。この質問紙は、18 歳以前にトラウマとなる出来事を経験したかどうかをたずねる項目からなり、以下の 4 つの領域がある。すなわち、一般的なトラウマ経験（11 項目）、身体的虐待（5 項目）、情緒的虐待（5 項目）、性的虐待（1 項目）であり、それぞれの出来事に対して経験したことがある場合は「ある」を、経験したことがない場合は「ない」を選択するものである。得点の算出方法は、トラウマとなる出来事を経験したことがある場合は 1 点、経験したことがない場合は 0 点と

して得点化され、22 項目の合計点が高いほど、トラウマとなる出来事を多く経験したことを示している。

主題統覚検査は、マレー (Murry) によって作成された投映法性格検査である。この検査は、人物などが登場する日常生活場面などが描かれた 20 枚の図版を見せ、その登場人物の現在の欲求、そして過去や未来を含めた物語を語らせ、その内容から対象者のパーソナリティ、特に欲求の内容やその対処などを中心に見ていく検査である。本研究では、対象者の対人関係における力動的態度をとらえる方法として用いられ、物語は、「依存性」「関係拒否」「親密性」の 3 点から分析される (石谷, 1994 を参照)。

「依存性」は、物語のなかに救護欲求が表れるか否かをみるものであり、主人公がほかの登場人物に救護欲求を向けていたり、また救護欲求が満たされないことからくる様々な不快な気分や感情を体験していたりすることが、物語の中に述べられているとき、1 点として得点化される。「関係拒否」は、孤立や排除の欲求が表れているか否かをみるものであり、主人公がほかの登場人物に対して、敵意・脅威・警戒心・不信感を感じていること、また感じていることをうかがわせる言動が、物語の中に述べられているとき、1 点として得点化される。「親密性」は、親和動機が表れているか否かをみるものであり、主人公が愛情・友情・幸福・安心を体験していたり、それをうかがわせる優しい言動が述べられていたり、登場人物間で相互に、それ自体が目的となる対話・当人たちの関係についての会話・苦悩する他者を援助するための対話が述べられているとき、1 点として得点化される。親密性動機が高い者は低いものに比べて、他者から暖かい、情愛深いといった評価を受けることが多く、自己を開示し他者の幸福への配慮に高い反応傾向を示すとされており、「依存性」の高さは、受動的で一方的な関係性の強さを示している。

短縮版ネオ人格目録改訂版は、5 因子からなる人格検査である。5 因子はさらに 6 つの下位次元で構成され、より詳細な人格のプロフィールを示すことが可能である。5 因子には、N: 神経症傾向 (不安、敵意、抑うつ、自意識、衝動性、傷つきやすさ)、E: 外向

性 (温かさ、群居性、断行性、活動性、刺激希求性、よい感情)、O: 開放性 (空想、審美性、感情、行為、アイディア、価値)、A: 調和性 (信頼、実直さ、利他性、応諾、慎み深さ、優しさ)、C: 誠実性 (コンピテンス、秩序、良心性、達成追求、自己鍛錬、慎重さ) がある (全 60 項目)。「非常にそうだ」から「全くそうでない」までの 5 件法で回答を得るものである。

DSM-IV の大うつ病の診断基準を満たし、十分量の fluvoxamine を 4 週間投与したにも関わらず、Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) による改善率が 25% 未満の症例、あるいは 6 週間投与したにも関わらず HRSD による改善率が 50% 未満の症例を非反応群、脱落例を脱落群、それ以外の症例を反応群とした。これらの症例について、幼児期の養育環境、対人関係様式、性格特性について検討を行った。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。本研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究成果

25 例の対象の内、非反応群は 6 例、脱落群は 8 例、反応群は 11 例であった。幼少期のトラウマ体験については、非反応群は、脱落群、反応群よりも低い得点を示していた (非反応群:1.25、脱落群:4.78、反応群:3.09)。本結果より、幼少期のトラウマ体験に関しては、脱落群の体験数が多いことが示された。

性格特性については、各群に特徴的なプロフィールが認められた (図 1)。非反応群では、5 次元で平均範囲に入るのは調和性 (A) のみであり、神経症傾向 (N) が高く、外向性 (E)、開放性 (O)、誠実性 (C) が低く、人格的な偏りが目立っていた。N の高さ と C の低さは、治療予後の悪さを示す特徴であった。脱落群は、神経症傾向 (N) が高く、外向性 (E) がかなり低く、残る 3 次元は平均範囲というプロフィールを示した。これは、適応が悪く、活動水準が低いことを示すものであった。反応群は、5 次元すべてにおいて平均範囲に入っており、性格特性の偏りは認められなかった。

なお、対人関係様式に関しては現在解析中である。

D. 考察

本研究の結果から、難治性うつ病に性格特性が影響を及ぼしている可能性が示唆された。非反応群に示された C の高さは、欲求不満耐性の弱さと自分自身の問題に向き合うことの難しさを示しており、心理療法の効果が期待できないことが指摘されている。この点もうつ病を難治化させる要因となることが示唆された。脱落群は N と E の差が極端に大きかった。E の低さは、抗うつ剤の効果を期待させるものであるが、神経症傾向の高さがその効果を干渉している可能性が示唆された。

本研究では、幼児期のトラウマ体験と難治性うつ病の関連を検討したところ、非反応群のトラウマ体験は 3 群のなかで最も少ないことが示された。非反応群のサンプル数は 4 例と少なかったことから、今後サンプル数を増やして検討を行う予定である。

E. 結論

うつ病治療の初期段階で、抗うつ薬に対する治療反応性を予測し難治化を予防するスクリーニング法を開発する目的で、幼少期の不遇な養育環境、対人関係様式、病前性格がどのようにうつ病治療反応性に影響するかを検討した。本研究の結果より、幼少期の不遇な養育環境、病前性格の測定は、うつ病の治療反応性を予測するスクリーニング法として評価可能であることがわかった。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

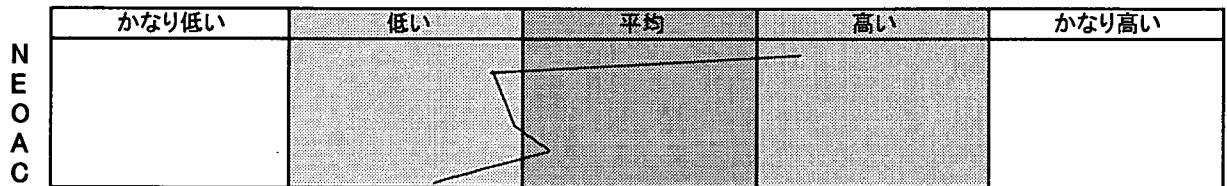
- 1) Hama,S., Yamashita,H., Shigenobu,M., Watanabe,A., Kurisu,K. Yamawaki,S., Kitaoka,T. : Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 257: 149-152, 2007.
- 2) Takami,H., Okamoto,Y., Yamashita,H., Okada,G., Yamawaki,S. : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a

history of multiple-episode depression. American Journal of Geriatric Psychiatry 15: 594-603, 2007.

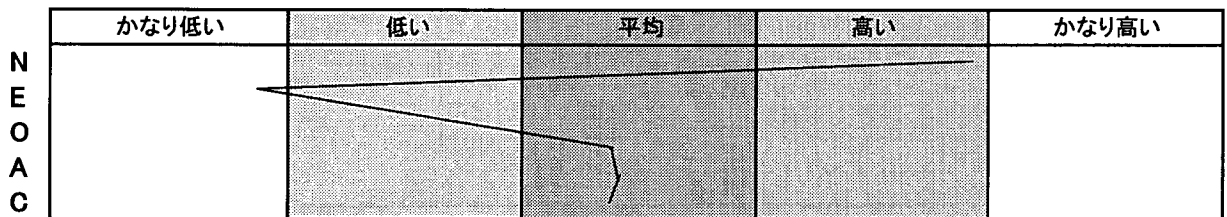
- 3) Hama,S., Yamashita,H., Shigenobu,M., Watanabe,A., Hiramoto,K., Takimoto,Y., Arakawa,R., Kurisu,K., Yamawaki,S., Kitaoka,T. : Sitting balance as an early predictor of functional improvement in association with depressive symptoms in stroke patients. Psychiatry Clin Neurosci 61: 543-551, 2007.
- 4) 高見浩, 岡本泰昌, 山下英尚, 岡田剛, 山脇成人: 老年期うつ病における寛解 1 年以内の脳機能低下—functional MRI による検討—, 分子精神医学 7:182-183, 2007
- 5) 山下英尚, 山脇成人: 認知症予防とうつ病との関連性—特に脳血管性うつ病との関連について—, 分子精神医学 7: 184-185, 2007
- 6) 山下英尚, 小鶴俊郎, 日域広昭, 岡田剛, 山脇成人: SSRI と SNRI による脳卒中後うつ病の治療、成人病と生活習慣病 37: 457-462, 2007
- 7) 山脇成人: 脳科学からみたうつ病の病態、広島医学 60: 531-532, 2007
- 8) 山脇成人: うつ病の脳科学、日本臨床 65: 1554-1557, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

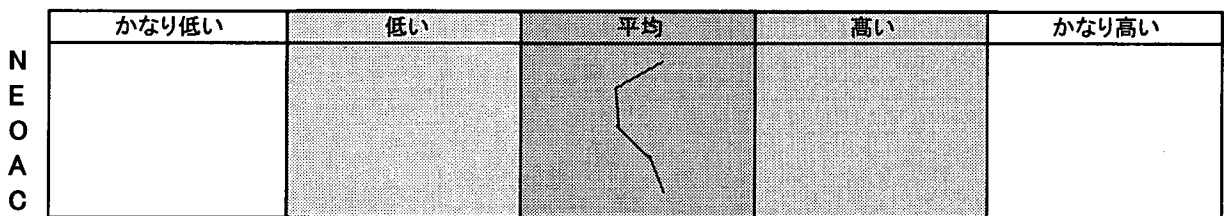
なし



非反応群



脱落群



反応群

図1 NEO-FFIプロフィール

中間解析
前方視研究(多施設共同) 群別結果
 登録症例数: 48名 解析対象数: 25名(男18・女7)

	寛解 n=12 男11、女1	非寛解 n=4 男3、女1	脱落 n=9 男4、女5
年齢	41.17 ± 11.02	39.75 ± 7.97	45.78 ± 13.09
HAMD-pre	19.83 ± 2.37	17.75 ± 1.71	19.44 ± 3.28
CGI-pre	4.18 ± 0.60	4.50 ± 1.00	4.71 ± 1.25
GAF-pre	58.18 ± 7.08	47.50 ± 13.23	44.29 ± 12.16
ETI	3.09 ± 3.21	1.25 ± 1.26	4.78 ± 3.96
NEO-FFI 神経症傾向	25.09 ± 6.82	28.75 ± 5.38	33.22 ± 8.09
外向性	24.09 ± 7.22	21.25 ± 2.36	16.67 ± 7.21
開放性	28.36 ± 6.36	25.75 ± 5.06	28.56 ± 3.94
調和性	31.73 ± 7.77	29.00 ± 1.41	30.67 ± 3.24
誠実性	29.82 ± 7.21	23.00 ± 3.56	26.89 ± 7.69

未服薬うつ病が対象のため、脱落例が多く、非寛解(難治)例の症例確保が困難

分担研究報告書

うつ病難治化の生物学的要因に関する研究

分担研究者 森信 繁 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 准教授

研究要旨 うつ病の難治化を含めた抗うつ薬への治療反応性を予測可能とする、生物学的マーカーを解析する目的で、初年度に引き続き本年度は以下の研究を行った。1) 未治療うつ病者の末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現の検討：未治療うつ病者の末梢血白血球由来 BDNF, GDNF mRNA 発現を、real-time PCR 法にて計測した。治療前の BDNF mRNA 発現は、健康対照者と比較して、有意に減少していた。治療前の GDNF mRNA 発現は、健康対照者との間に有意な差を検出しなかった。これまでの血清を用いての研究結果と同様、うつ病発症に BDNF 発現の減少が関与している可能性を支持する結果であった。2) 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析：健康者の末梢血由来 DNA を用いて、BDNF, GDNF 遺伝子 exon1 の上流のコア領域にある CpG アイランド内のシトシン・メチル化を、bisulfite-MSP 法で解析した。ほとんどのサンプルでメチル化状態は観察されなかったが、健康者でもメチル化状態が検出され、メチル化が直接的にうつ病の病態と関連しない可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年精神科診断で頻用される DSM-IV のうつ病診断は、過去 2 週間の大うつ病エピソードの有無による横断診断であり、内因・外因・心因という病因・病態や生育歴、病前性格などの縦断的視点が考慮されていない。そのため、治療にもそれらの視点が反映されず、薬物治療に反応しない難治性うつ病が増加している。一方、うつ病の治療アルゴリズムが作成されているが、抗うつ薬治療に反応しないことが判明した段階で、電気けいれん療法 (ECT) やリチウム増強療法を選択する手順になっており、治療反応性や難治化予測の客観的診断法はまだ確立されていない。

うつ病の客観的・科学的診断については、約 30 年前から試みられている。歴史的には 70 年代のモノアミン代謝産物の尿中・血中・髄液中濃度による診断法に始まり、80 年代には視床下部-下垂体-副腎機能の抑制不全を標的としたデキサメサゾン抑制試験 (DST) による診断法や DST とアミン代謝産物濃度を組み合わせた診断法なども試みられたが、特異性などに問題があり実用化さ

れなかった。その後は抗うつ薬がシナプス間隙でのモノアミン再取り込み阻害を主要作用とするのに、臨床効果の発現には最低 2 週間という期間を要することから、うつ病の病態を反映するマーカーとして細胞内情報伝達物質や遺伝子発現などを検討するのが妥当ではないかと考えられるようになってきた。特に、抗うつ薬慢性投与やストレスによって脳内での発現が変動する、脳由来神経成長因子 (BDNF) ・グリア細胞由来神経成長因子 (GDNF) などの神経成長因子の発現を中心に、血清中の濃度の計測が行われてきた。しかしながらこれらの神経栄養因子の血清中産物の由来ははっきりせず、BDNF は血小板由来であるため血小板が生成された時点の状態を反映するなど、うつ病の臨床病状変化と神経栄養因子の発現をリアルタイムにモニターすることは出来ないなどの問題点のあることがわかってきた。しかしながら、うつ病治療の初期段階に抗うつ薬に対する治療反応性を予測し、適切な治療的介入をすることは、うつ病の難治化を予防するために必要不可欠である。このため本分担研究者らは、うつ病の予後に

関連する生物学的マーカーを同定する目的で、未治療うつ病患者を対象に抗うつ薬治療前・寛解後での、末梢血白血球由来の BDNF・GDNF の mRNA 発現や BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターのメチル化を解析する計画を立案してきた。初年度に開発した、末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現計測法に基づき、本年度は未治療うつ病患者での発現量や、少数例ではあるが治療前・後での発現量の比較を行った。また BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターのメチル化解析については、本年度は各遺伝子 exon1 の上流の CpG アイランド内のシトシンのメチル化の検討を健康者を対象に行った。

B. 研究方法

B-1. 未治療うつ病者の末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現の検討

昨年度報告した方法を用いて、未治療うつ病患者 7 名と健康対照者 9 名を対象に、末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現を解析した。またこの内 3 名のうつ病患者では、治療前・後での BDNF, GDNF mRNA 発現の変動の解析も行った。

方法について簡単に記載すると、以下のようになる。ヒト末梢血 6 ml 採血後、血球遠心分離剤 (Nyco Prep : AXIS-SHIELD 社) を用い白血球層 (WBC) を抽出し、RNA 抽出キット (Ribo-Pure Blood : Ambion 社) にて total RNA を抽出した。抽出した total RNA 2 ug を対象に、逆転写キット (Quantiscript Reverse Transcription : Quiagen 社) を用いて cDNA へ逆転写を行い、real-time PCR 装置 (DNA Sequence Detection System 7900-HT) にて発現量を計測した。なお各サンプルの BDNF, GDNF mRNA 発現量は、GAPDH mRNA 発現量で補正した値を用いている。

B-2. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析

健康者 9 名を対象に、末梢血由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターのメチル化の解析を、methylation specific PCR (MSP) 法にて行った。

方法について簡単に記載すると、以下のようになる。Bisulfite 反応は、Methylamp coupled DNA isolation and modification kit (Epigentek 社) を用いて行った。具体的には、血液サンプルを DNA digestion powder

and buffer に混和して DNA 消化を行った後に、カラム遠心操作にて DNA 抽出を行った。この DNA サンプルを、DNA modifier を含む buffer にて再びインキュベーションし、非メチル化シトシンをウラシルに変換した。その後は再度 DNA binding buffer と混和してカラム遠心操作にてウラシル化 DNA をカラム吸着後、DNA elution buffer によるカラムからの抽出を行った。ヒト BDNF, GDNF 遺伝子の exon1 上流のコア領域に存在する CpG アイランドを対象に、メチル化・非メチル化プライマーを作成した。設計したプライマーと bisulfite 反応を行った DNA サンプルを用いて PCR 法にて増幅後、アガロース・ゲル電気泳動にて、メチル化・非メチル化産物の検出を行った。

(倫理面への配慮)

被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。本研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究成果

C-1. 未治療うつ病者の末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現の検討

BDNF 発現量は、健康対照者群と比較して、有意に未治療うつ病患者群で減少していた。GDNF 発現量は、健康対照者と未治療うつ病患者間で、有意な差はなかった。

治療前・後での発現量の比較を行った 3 症例は、いずれも Hamilton うつ病評価尺度で 50%以上の改善率が、第一選択抗うつ薬で得られた治療反応群であった。治療前の BDNF 発現量と比較すると、治療後の BDNF 発現量は亢進していた。治療前の GDNF 発現量と治療後の GDNF 発現量の間には、顕著な変化はみられなかった。

C-2. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析

ヒト血液 1 ml から Methylamp coupled DNA isolation and modification kit (Epigentek 社) を用いて、DNA 制限酵素消化・抽出・bisulfite 反応を行い、BDNF, GDNF 遺伝子第 1 エクソン上の CpG アイランド内のシトシン・メチル化を MSP 法にて検出することが可能であった。今回は健康者を対象とした解析であったため、メチル化を対象としたプライマーによる PCR 産物はほとんど検

出されなかった。ネガティブ・コントロールとして SssI 処理を行った全メチル化 DNA を対象に同様の解析を行ったところ、逆に非メチル化を対象としたプライマーによる PCR 産物は解析されなかった。

D. 考察

D-1. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF mRNA 発現計測法の開発

これまでにヒトでの BDNF 発現の報告は、血清・血漿を用いての検討と死後脳を用いての解析がある。うつ病の病状の変化と血清 BDNF 濃度の研究については、これまでに Shimizu ら (Biol Psychiatry 54: 70-75, 2003) や Karege ら (Biol Psychiatry 57:1068-1072, 2005) の報告がある。両者の研究とも、うつ病病相期では有意な BDNF 濃度の低下を報告しており、特に前者の研究では BDNF 濃度低下は病相寛解期で回復することも報告されている。しかしながら血清 BDNF の由来の大半は、血小板からの放出によることが報告されており、血清 BDNF 濃度の低下は発現の減少ではなく血小板機能の低下を反映している可能性もある。同時に血小板由来ということは、血小板が骨髄で形成された時点での BDNF 発現を反映しており、採血時の病態を血清 BDNF 濃度はリアルタイムで反映しているわけではないと考えられる。

末梢血白血球由来の BDNF mRNA 発現は血清 BDNF 濃度とは異なり、リアルタイムで発現をモニターしているため、病状変化との密接な相関が予想される。このような意味で本年度の我々の少数例での検討から得られた、未治療うつ病者の有意な BDNF mRNA 発現の低下は、うつ病の病態に対する BDNF の重要性を示唆するものと思われる。

GDNF mRNA 発現については BDNF mRNA と異なり有意な差は検出されなかったが、これは少数例による検討であると同時に、BDNF に比較して GDNF 発現が低いために、有意な差が出なかった可能性もある。従っていずれにせよ、今後はうつ病臨床症状の改善を慎重にモニターしながら、治療前・後での BDNF, GDNF mRNA 発現量の変化を追跡していく必要があると思われる。

D-2. 末梢血白血球由来の BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターメチル化の解析

これまでのうつ病についての基礎的・臨床的研究から、うつ病病相期での BDNF, GDNF 発現減少、病相寛解期での BDNF, GDNF 発現正常化が報告されている。最近のエピジェネティクス研究の進歩から、このような発現の変動には各遺伝子のプロモーター上にある CpG アイランドのシトシンのメチル化の変動が、密接に関与していると考えられている。従って末梢血由来ではあるが BDNF, GDNF 遺伝子のプロモーターのメチル化を治療前に解析することは、その後の抗うつ薬によるこれらの遺伝子発現の変動を予測する意味で重要な情報を提供してくれることになると思われ。

本年度の実験結果から、BDNF, GDNF 遺伝子の exon1 の上流のコア領域の CpG アイランドでの MSP 法によるメチル化の検討から、多くの健康者ではメチル化されてないことがわかった。しかしながら健康者でもメチル化されているケースがあり、メチル化の程度を bisulfite-sequencing 法にて詳細に解析する必要があると思われる。このような結果は、BDNF, GDNF 遺伝子プロモーターの DNA メチル化があると、うつ病を引き起こすという直接的な関係にはないことを示唆していると思われる。

E. 結論

本年度の実験結果から、ヒト末梢血白血球由来の BDNF mRNA 発現は未治療うつ病者で有意に減少していた。抗うつ薬治療による病状改善時には、治療前にみられた発現減少は検出されなかった。GDNF mRNA は、未治療うつ病者と健康対照者間で有意な変化はなく、治療前・後でも変化はなかった。

末梢血からの BDNF, GDNF 遺伝子の exon1 上流のコア領域の CpG アイランドのメチル化の検討では、健康者のほとんどは非メチル化状態にあったが、健康者にもメチル化状態が見られた。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Imanaka,A., Morinobu,S., Toki,S., Yamamoto,S., Matsuki,A., Kozuru,T., Yamawaki,S. : Neonatal tactile stimulation reverses the effect of neonatal isolation on

open-field and anxiety-like behavior, and pain sensitivity in male and female adult Sprague-Dawley rats. Behav Brain Res 186: 91-97, 2008.

- 2) Kawano, K.I., Morinobu, S., Sawada, T., Tsuji, S., Erabi, K., Fuchikami, M., Kozuru, T., Yamawaki, S., Hisaoka, K., Takebayashi, M. : Prior neonatal isolation reduces induction of NGF mRNA and decreases GDNF mRNA in the rat hippocampus of juvenile and adult rodents subjected to immobilization stress. Synapse 62: 259-267, 2008.
- 3) 森信 繁: ストレス反応性とうつ病感受性、精神神経学雑誌 109: 854-858, 2007.

G-2. 学会発表

- 1) 森信 繁: ストレス反応性とうつ病感受性、第 103 回日本精神神経学会、2007 年 7 月、高知
- 2) 倉田明子、森信 繁、淵上 学、山脇成人: 産褥期うつ病モデルラットの養育行動と仔のストレス脆弱性に関する研究、第 29 回日本生物学的精神医学会、2007 年 7 月、札幌
- 3) 淵上 学、倉田明子、森信 繁、山脇成人: ストレスによる脳由来神経栄養因子プロモーターのヒストンアセチル化の解析—急性拘束による検討—、第 29 回日本生物学的精神医学会、2007 年 7 月、札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

難治性うつ病の治療反応性予測とfMRIによる客観的診断法の確立に関する研究

分担研究者 岡本泰昌 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学） 講師

研究要旨 本年度は、難治性うつ病の客観的診断法の確立に向けて、海馬機能を評価するための連合記憶課題を作成し、若年健常者を用いてその課題の妥当性を検証した。その結果、符号化及び想起プロセスの両方で海馬の頑健な賦活が確認され、今回作成した課題は、海馬機能の測定に用いることができると考えられた。さらに、海馬機能が難治性うつ病の予測因子として機能するか検討するため、この課題を遂行中のうつ病患者と健常対照者の脳活動のデータ収集を行っている。まず、うつ病患者と健常対照者における海馬機能の差異に関して検討した結果、うつ病患者では海馬傍回の活動が健常者よりも低下していることが明らかとなった。この知見は、うつ病における海馬は容積減少だけでなく、機能低下も起こしている可能性を示唆している。

A. 研究目的

本年度は、難治性うつ病の客観的診断法の確立に向けて、海馬機能を評価するための課題を作成し、若年健常者を用いてその課題の妥当性を検証することを目的とした。さらに、海馬機能が難治性うつ病の予測因子として機能するか検討するため、この課題を遂行中のうつ病患者と健常対照者の脳活動のデータ収集を行っている。まず、うつ病患者と健常対照者における海馬機能の差異に関して検討することを目的とした。

B. 研究方法

[検討-1] 海馬機能の測定のため、漢字二文字の単語の組み合わせを記憶する課題を作成し、若年健常者27名を対象にfMRIを用いて基礎検討を行った。課題前半では、単語対を被験者に記憶させ（符号化フェーズ）、後半では記憶した単語の組み合わせを判断させた（想起フェーズ）。脅威語の単語対を記憶する条件と中性語の単語対を記憶す

る条件が設定された。統制条件では2つの曜日の異同を判断させ、実験はブロックデザインで行われた。

[検討-2] 検討-1において作成した課題を一定の基準を満たす治療前のうつ病患者とその対照者に遂行してもらい、その際の脳活動をfMRIにて測定した。現在までにうつ病患者9名、対象健常者7名のデータが得られている。うつ病群と対照群で、年齢、性別比、IQに差はなかった。

（倫理面への配慮）

被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。本研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づいて実施した。

C. 研究成果

[検討-1] 符号化フェーズでは、左前頭前野、内側前頭前野、海馬、及び視覚野の賦活が認められた(図1)。さらに符号化フェーズにおける脅威語条件では、中性語条件に比較して左中側頭

回と後部帯状回の活動が亢進していた。想起フェーズでは符号化フェーズで賦活していた領域に加え、右前頭前野も賦活していた。また、想起フェーズにおける海馬活動は、脅威語条件よりも中性語条件において亢進していた。また、海馬の活動と正答率の関連を検討したところ、想起フェーズにおいて有意な正の相関($p < 0.001$)が認められた(図 2)。さらに PsychoPhysiological Interaction 解析を用いて、海馬と皮質の結合性を評価した。その結果、脅威語条件では中性条件と比較して海馬と左下前頭回の結合が低下していた(図 3)。

[検討-2] 単語を用いた連合記憶課題において、うつ病患者群は対照群と比較して、正答率に差は認められなかったが、海馬傍回の活動が低下していた(図 4)。

D. 考察

検討-1の結果から、符号化及び想起フェーズの両方で海馬の賦活が確認され、海馬が連合記憶において機能するという知見が得られた。また、脅威語の処理において海馬活動は低下し、意味処理に関わる左中側頭回の活動が亢進し、さらに海馬と右下側頭回の結合は低下していた。これはネガティブな単語の意味処理に認知資源を奪われた可能性を示唆している。

検討-2では、うつ病患者では海馬傍回の活動が健常者よりも低下していることが示された。この知見は、海馬の周辺構造がうつにより機能低下を引き起こしている可能性を示唆している。さらにデータを増やすことで、治療反応性を海馬機能が予測できるか検討していく。

E. 結論

新規に作成した単語連合記憶課題は、海馬機能を頑健に検出することが可能な課題であることが示された。うつ病では、海馬周辺構造に機能低下がみられたため、うつにおける海馬の変化と治療反応性の予測を検討する必要がある

と考えられる。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 吉野敦雄、岡田剛、岡本泰昌：治療抵抗性うつ病の脳画像研究、脳と精神の医学 18: 45-53, 2007
- 2) 岡本泰昌、木下亜紀子、小野田慶一、吉村晋平、松永美希、高見浩、山下英尚、上田一貴、鈴木伸一、山脇成人：うつ病の認知に関する脳機能局在、基礎心理学研究 25: 237-43, 2007
- 3) 岡田剛、岡本泰昌、山脇成人：Functional MRI うつ病の補助診断法としての可能性、精神医学 49: 285-291, 2007
- 4) 岡本泰昌、小野田慶一、三宅典恵、吉村晋平、吉野敦雄、黒崎充勇、世木田 幹、上田一貴、岡田剛、山下英尚、山脇成人：ストレス適応の神経生理学的基盤、日本薬理学雑誌 131: 5-10, 2008

G-2 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

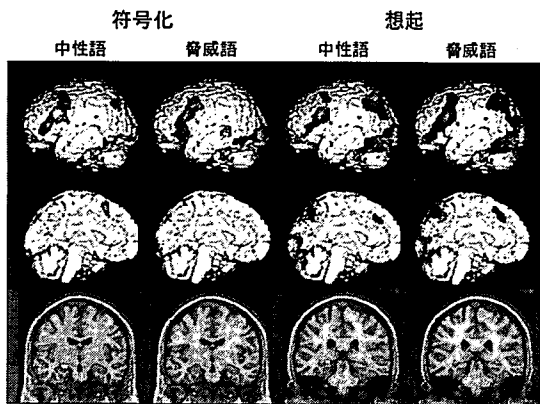


図 1. 単語を用いた連合記憶課題における各条件の脳活動

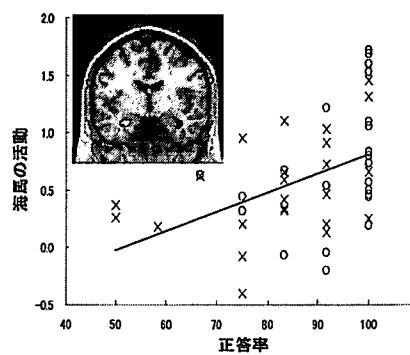


図 2. 連合記憶課題における正答率と想起フェーズの海馬活動の相関

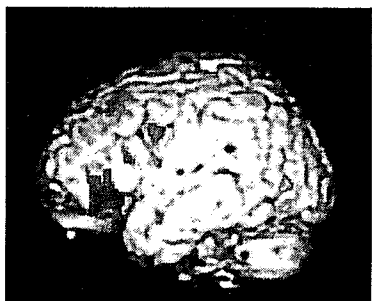


図 3. PsychoPhysiological Interaction 解析による海馬と皮質の結合性の評価



図 4. うつ病群と対照群の差異

分担研究報告書

MRIによる海馬容積の測定と評価

分担研究者 稲垣正俊 国立精神・神経センター精神保健研究所
自殺予防総合対策センター適応障害研究室 室長

研究要旨 これまでに、うつ病患者で小さな海馬容積が報告されているが、更に測定手技を向上させ、うつ病の診断補助、治療反応性予測等への応用が期待される。そこで、今回、昨年度に引き続き、1) これまでに策定した高解像度脳MRI画像を用いた海馬・扁桃体容積測定基準を元にしたマニュアルトレース測定法の信頼性の向上を目指し、多数例サンプルにおける評価者内信頼性および評価者間信頼性の検討を行った。また新たに、2) うつ病の治療抵抗性（難治化）を海馬容積が予測するか否かについての検討を行うための解析法の妥当性を、過去の知見が本研究班の研究デザイン、解析方法において再現されるか否かにより検討した。1)の方法として、評価者内信頼性（再測定）のための画像を追加し、左右をランダムにするため右海馬測定画像の反転画像を追加し、測定順をランダム化した660の1.5 Tesla核磁気共鳴画像（MRI）による3D-SPGRシーケンス画像を用いた。海馬・扁桃体容積測定の評価者内信頼性は級内相関（ICC）値にて評価した。今回は、660画像の内382画像までの中間解析を行った。2)の方法として、本研究班主任研究者である山脇成人教授のグループがこれまでに本研究班において集積したうつ病患者7名と年齢・性別・利き手をマッチさせた健常対照者7名の間で海馬容積を上述のマニュアルトレース法で左・右海馬容積の頭蓋内容積比率を、VBM（voxel-based morphometry）法で海馬領域の部分脳体積を群間で比較した。1)の結果、海馬・扁桃体とも評価者内信頼性のICC値は0.71-0.99で、多数例サンプル画像においてもマニュアルトレース法の信頼性が確認された。マニュアルトレース法による左海馬容積比率はうつ病群で 2.26×10^{-3} (0.17×10^{-3})、健常群で 2.45×10^{-3} (0.25×10^{-3})、右海馬容積比率はそれぞれ 2.18×10^{-3} (0.15×10^{-3})、 2.35×10^{-3} (0.23×10^{-3})であり、群間比較した際の統計値は $t=1.73$, $p=0.11$ と $t=1.71$, $p=0.11$ であった。VBM法では、海馬部分にうつ病群で容積の小さい部分を認めた。よって、解析の実施が可能で、かつ過去の知見が再現されたことから、本研究班の研究デザイン、解析方法は妥当であることが示された。

A. 研究目的

ストレス社会においてうつ病が社会的な問題となっている。うつ病による疾病負担は全疾病と比較して第4位と非常に影響が大きく、2020年には第2位になると予想される。患者の心理的負担のみでなく、心筋梗塞、脳卒中発症や治療予後とも関連するなど、今すぐ対策を採るべき重要な課題である。しかしながら、現在、主に使用されているうつ病診断基準は症状を基とした横断的診断であり、病態・病因に基づいておらず、病態・病因に基づく画期的治療法の開発に至っていない。更に、病態に基づく

治療反応性・予後診断のための客観的指標・診断法の確立も必要である。

そうした中、近年、急速に発達した脳画像撮像手技を用いた、うつ病患者の研究の結果、慢性再発性大うつ病において、記憶・情動と関連する海馬の容積が、健常対照者と比較して有意に小さいという報告がなされた。

海馬容積は、うつ病発症後からの経過が長期であるほど小さく、結果として小さくなったと考察されているが、うつ病発症前から縦断的に観察した研究はなく、最終的な結論は得られていない。また、治療反応