

生物学的マーカーによる認知行動療法の効果に関する研究

研究分担者 工藤 喬 大阪大学保健センター教授

研究要旨

厚生労働省規定による 16 回のうつ病患者の認知行動療法の効果の検討として、治療前後での MRI を用いた拡散テンソル画像の撮像と採血を施行し、比較検討を行った。まず、予備的検討で行なった気分障害患者に対する拡散テンソル画像では、健常者に対して異方性比率 (FA 値) が低下するところが認められ、更には双極性障害と単極性うつ病の FA 値の差が認められる部位も見出された。これは、患者群で白質の線維走行に乱れがあることが示唆されるが、認知行動療法終了後では、FA 値の改善する傾向が認められた。同時に、白質の線維走行を制御すると想定される小胞体ストレスマーカー蛋白の血中での変化も認められた。従って、認知行動療法の効果が生物学的なマーカーで裏付けられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

認知行動療法はうつ病をはじめとして有意な効果があるとして、わが国でも保険点数化され、実際の臨床に広く施行されるようになってきた。しかし、その効果の裏付けとなる生物学的なエビデンスに関しては結論が得られていない。本研究では、厚生労働省が定めた 16 回の認知行動療法の前後で MRI を用いた拡散テンソル画像 (DTI) を撮像し、そのへんかについてぶんせきする。また、治療前後で採決を行い、血清中の蛋白の変化を検討する。

B. 研究方法

1. 拡散テンソル画像 (DTI)

3 テスラの MRI を用いて DTI を撮像した。Whole brain voxel-based morphometric analysis を用いて、脳各部位の fractional anisotropy (FA) を計算して比較した。この FA 値は特に白質の神経走行の異方性の指標となり、神経線維の方向性が乱れるほど低値になる。

2. ウェスタンブロットによる血清蛋白の解析

患者さんより採取した血清を電気泳動により展開し、ニトロセルロース膜に転写して抗原抗体反応を用いて蛋白を分析する。本研究では、小胞体ストレスによって分泌される calnuc に注目した。Calnuc のアミノ酸配列を用いたペプチド抗体をウサギで作成し、実験に用いた。

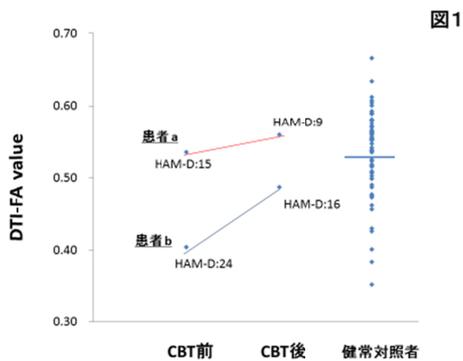
C. 研究結果

1. 気分障害の DTI 解析

認知行動療法の効果を DTI 解析で行うにあたり、その前提として気分障害患者の DTI 解析を行った。

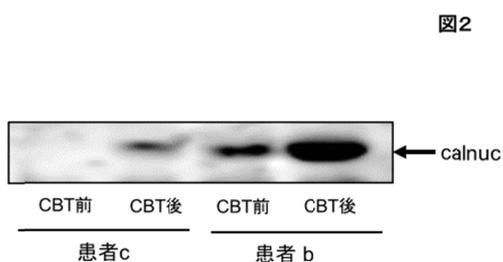
双極性障害の患者さんは単極性うつ病患者や健常者に対し脳梁前部で FA 値の有意の低下が認められた。この結果を踏まえて単極性うつ病と双極性障害の鑑別率は 79.4% となった。

2. 認知行動療法前後 DTI 解析



ハミルトンのうつ病尺度が認知行動療法前後で15点から9点、24点から16点に改善した症例についてFA値を比較すると、図1のように脳梁後部でFA値の回復が観察された。

3. 認知行動療法前後の血清 calnuc の変化
認知行動療法前後において血清 calnuc の上昇が観察された (図2)



D. 考察

予備的検討で行なった気分障害のDTI解析から、気分障害によって白質のFA値の低下、すなわち神経線維走行の乱れがあることが示された。更に、前部脳梁の変化を分析することにより、単極性のうつ病と双極性障害の鑑別が可能であることが示された。認知行動療法により、ハミルトンうつ病尺度が改善するに伴って、脳梁前部でFA値が上昇し、この部位での神経線維走行の乱れが改善したことが示されている。

白質の神経線維はミエリンによって被覆されている。このミエリンはオリゴデンドロサイトより成熟分化されることによって形成される。何らかの理由によりオリゴデンドロサイトの成熟分化が阻害されると、ミエリン形成不全が起き、神経線維走行の乱れにつながると考えられる。近年、オリゴデンドロサイトの成熟分化が小胞体ストレスによってもたらされることが明らかになっている。一方、calnucは小胞体ストレスが惹起されると細胞外に分泌されるとされている。従って、認知行動療法により血清中のcalnucが上昇したことは、小胞体ストレスが惹起され、オリゴデンドロサイトの成熟分化が起こり、ミエリンが安定して、神経線維走行の乱れが解消されたことを示している可能性がある。

E. 結論

認知行動療法により白質の神経線維は走行の乱れが解消され、うつ病に対する効果を発揮することが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

The microstructural difference within the corpus callosum between bipolar disorder and major depressive disorder

Kiwamu Matsuoka, Fumihiko Yasuno*, Toshifumi Kishimoto, Akihiko Yamamoto, Kazuyuki Nagatsuka, Hidehiro Iida, Takashi Kudo

In submission

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。