

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うつ病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、患者群で白質の神経線維走行に乱れがあることが示唆されたが、認知行動療法により FA 値の上昇、すなわち神経線維走行が改善する可能性が示された。更に 13 名のうつ病患者に認知行動療法を施行し、比較検討を行った。データ解析が可能であった 11 名の患者の帯状束、小脳虫部、外包、脳梁、あるいは分界条・脳弓において、FA 値の上昇が認められた。一方、治療後に FA 値が減少した部位は認められなかった。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知行動療法前後で認められた。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。

研究協力者

安野文彦・奈良県立医科大学・准教授
菊池俊暁・杏林大学医学部・講師

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、その変化について解析する。また、治療前後で採血を行い、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。

まず、大阪大学附属病院で 2 名のうつ病患者に 16 回の認知行動療法を施行し、前後で DTI を撮像すると同時にハミルトンうつ病尺度を思考した。

さらに、杏林大学医学部附属病院精神科で、厚生労働省が規定する 16 回の認知行動療法を施行したうつ病患者 13 名の治療前後での DTI を撮像した。同時に Quick

Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)による評価も行った。

2. ウエスタンプロットによる血清蛋白の解析

阪大病院での患者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

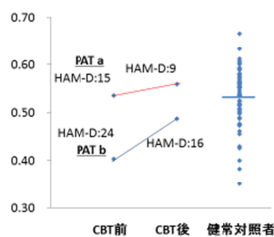
1. 気分障害の DTI 解析

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. 認知行動療前後 DTI 解析

阪大病院における予備的検討では、ハミルトンのうつ病尺度が認知行動療前後で 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。

図 1



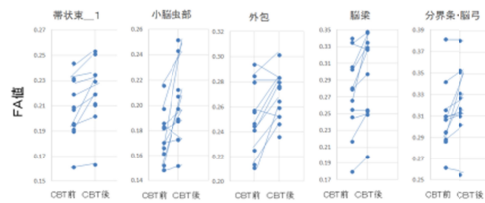
杏林大学病院における患者背景を図 2 に示すが、QIDS の平均点では、うつ症状の改善傾向が見られた。

図 2

	age	sex	QIDS pre.	QIDS post
s1	25	M	16	12
s2	60	F	14	0
s3	35	M	15	9
s4	32	M	17	16
s5	55	M	16	16
s6	45	F	5	0
s7	36	M	22	24
s8	47	M	13	12
s9	37	M	8	6
s10	44	F	7	13
s11	41	M	20	8
s12	43	M	4	1
s13	46	M	10	10
		ave.	12.84615	9.769231

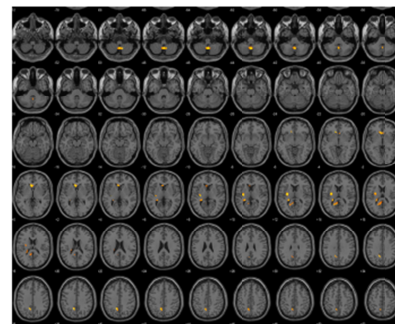
データが解析可能であった患者は 11 名では、認知行動療法後で FA 値が上昇傾向にあったのは、帯状束、小脳虫部、外包、脳梁、あるいは分界条・脳弓であった(図 3)。

図 3



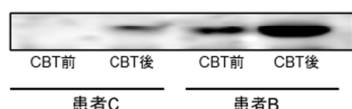
た、これらの FA 値の回復は左半球に多く観察された(図 4)。一方、認知行動療法後に FA 値が低下した部位は認められなかった。

図 4



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5)

図5



D. 考察

認知行動療法によりいくつかの部位で FA 値が上昇し、うつ病に見られる神経走行の乱れが改善されることが示唆された。この脳微細構造の改善が QIDS の示すうつ症状の改善に貢献している可能性がある。昨年の予備的検討でも、16回の認知行動療法で脳梁の FA 値改善が見られたが、今回の結果と一致している。

今回、治療後に FA 値が改善した部位は、記憶情動に関連した辺縁系領域の結合やそれら領域の皮質領域との結合に重要であり、更に左右前頭葉および、前頭葉と後方皮質領域の結合にも重要であることから、これらの結合の強化がうつ症状の改善につながった可能性がある。また、小脳虫部も情動に関係していることが指摘されている。

今回の結果が、左半球に限局している意義は今後の検討課題であるが、認知行動療法で FA 値が改善した部位を特定することは、今後認知行動療法を効率的に施行できる戦略に応用可能かもしれない。

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

Matsuoka K, Yasuno F, Kishimoto T, Yamamoto A, Kiuchi K, Kosaka J, Nagatsuka K, Iida H, Kudo T: Microstructural differences in the corpus callosum in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. J Clin Psychiatry (in press).

Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M, Nagatsuka K, Iida

H, Kishimoto T: Resting -state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 36(6):2145-52, 2015.

Kitamura S, Yasuno F, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Matsuoka K, Kiuchi K, Kosaka J, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T: A structural model of age, grey matter volumes, education, and personality traits. *Psychogeriatrics*. 2015. doi: 10.1111/psyg.12118. [Epub ahead of print].

Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K: Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(6):566-72, 2015.

Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Kikuchi-Taura A, Sekiyama A, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K: Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke. *Psychogeriatrics* 14(4):213-21, 2014.

2.学会発表

Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M,

Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T. Resting -state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment International Psychogeriatric Association International Congress: 2015: Berlin

安野 史彦, 数井 裕光, 山本 明秀, 森田 奈緒美, 松岡 究, 工藤 喬, 武田 雅俊, 長束 一行, 飯田 秀博, 岸本 年史主観的記憶障害者の後部脳梁膨大皮質と脳前方部内側皮質領域の安静時 fMRI における非協調性について. 第 37 回日本生物学的精神医学会・第 45 回日本神経精神薬理学会合同年会 2015 年 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。