

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02552

研究課題名(和文) うつ病の神経回路病態の解明とそのリモデリングに関わる基盤研究

研究課題名(英文) Basic research on elucidation of neurocircuit pathology of depression and its remodeling mechanism

研究代表者

山脇 成人 (Yamawaki, Shigeto)

広島大学・医歯薬保健学研究科・特任教授

研究者番号：40230601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的はうつ病の病態を局所の神経活動の異常および関連する神経回路の機能異常として理解し、神経回路のリモデリングによる治療法を解明することである。本研究の成果として、前頭前野と前帯状皮質を含めたうつ病患者の特異的な機能的結合の同定、ラットの前頭前野の神経活動変化による行動変化の同定、ラットの行動変化と前頭前野における電気生理学的変化との関連、から基礎検討を元にうつ病患者に対してNeurofeedbackを実践し、前頭前野と前帯状皮質の機能的結合の改善、を明らかにすることができた。社会実装の観点から今後さらなる症例の蓄積や方法論において修正を重ねていく必要がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study is to reveal the distinctive neural activities in the pathophysiology of depression and to develop the new treatment which re-models neural circuit. Our outcomes were as follows: 1) the identification of depressive-specific human functional connectivity such as the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex, 2) the identification of behavioral changes by neural activities in the rat prefrontal cortex, 3) the association between behavioral changes in the rat and electrophysiological changes in the rat prefrontal cortex, and 4) based on the above outcomes, the development of neurofeedback treatment and the improvement of functional connectivity between the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex by its treatment. More work is needed to further modify the methodology of neurofeedback.

研究分野：Neuroscience on depression

キーワード：Depression

1. 研究開始当初の背景

うつ病患者の約 30% が抗うつ薬抵抗性であり、抗うつ薬抵抗性うつ病に対する治療選択肢として、わが国で保険適応のある認知行動療法 (CBT) と修正型電気けいれん療法 (mECT)、反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) などの他の治療法も、治療寛解率は 30-50% 程度であり、従来の枠組みを超えたうつ病の新たな治療法開発は喫緊の課題であった。

うつ病の遺伝子・物質レベル、あるいは局所の神経活動レベルの研究は散見されるが、両者を統合し、うつ病の複雑な病態の本質を説明しうる決定的な結論は得られていない。これまでの脳機能画像からうつ病におけるマクロなレベルでの形態学的異常、局在機能異常、局所の機能分子の異常に関する知見が蓄積されてきた。さらに最近の安静時 MRI でみられる default mode network (DMN) の概念や機能的結合性の研究は、脳機能を時間・空間的に細部にわたって解明する手段となりつつある。うつ病の病態の形成には複数の脳機能が複雑に関与し合っている事は疑いなく、これらの新規の脳機能解析によって病態解明が大きく進む事が期待され、うつ病分野における応用がごく最近開始されている。また、最新の計測技術・処理技術の進歩により、fMRI で計測された脳活動を用いた Neurofeedback (NF) 法を用いた精神医学的治療法の開発へ期待が高まっていた。

一方、MRI は血流量の信号化による画像処理法に基づいており、得られた情報は推論に過ぎず、解析対象部位に含まれる興奮性と抑制性の神経活動の比率ですら不明である。そのため、NF の治療原理を解明し、効果的な NF 技術の改良を行うためには、モデル動物を使った、神経活動操作による精緻な神経回路情報が必須であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究ではうつ病の病態を局所の神経活動の異常および関連する神経回路の機能異常として理解し、神経回路の再構築による治療法の解明を目的とする。具体的には、健常人、うつ病を対象とし、fMRI を用いて特定の脳領域における特定の神経活動パターンの解明を行う。加えて、NF 法によるうつ病患者の異常な脳活動パターンの修正の治療への応用を試みる。動物実験では、オプトジェネティクスを用いた神経活動操作を行い、抑うつ症状の再現性を検証する。また、気分障害モデル動物を用いて、活動操作の治療応用の可能性と神経可塑性変化 (リモデリング) の分子機序を形態学、生化学的に解析する。

3. 研究の方法

課題 1) 健常人とうつ病患者における安静時 fMRI (rsfMRI) の活動パターンを解析、うつ病の特異的な神経回路病態を明らかにする。
課題 2) ラット脳において、ヒトの膝下部前帯状回に細胞構造的および機能的に類似性

の高い内側前頭前野 (medial prefrontal cortex: mPFC) を、オプトジェネティクスと薬物脳局所投与により神経細胞種特異的に刺激し、うつ病の病状特異的な神経回路を特定する。

課題 3) うつ病モデルラットに対して、うつ症状を惹起する神経活動操作と逆方向の操作を行い、抑うつ症状の改善を検証すると共に、操作前後での形態学的、生化学的变化を検討する。

課題 4) 得られた健常人の活動パターンをターゲットパターンとして、うつ病患者の異常な活動パターンを NF 法で修正を図る。

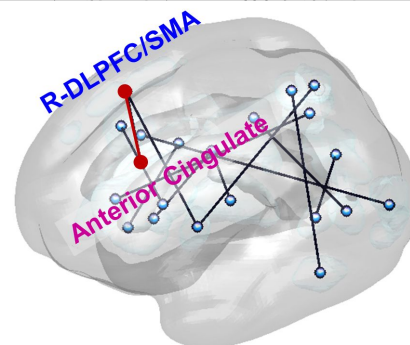
4. 研究成果

課題 1) rsfMRI 活動パターンを用いてターゲットするうつ病の神経回路異常の同定

うつ病の特異的な神経回路病態を明らかにする目的で、健常人とうつ病患者における安静時 fMRI (rsfMRI) の活動パターンを解析した。うつ病患者、健常人それぞれ約 100 例ずつの rsfMRI データを用いて、まず標準的な前処理を行い、機能的結合の計算を行った。脳全体を複数の脳領域に分割し、それらの脳領域間における脳活動の時間的相関 (機能的結合) を総当りで計算した。この機能的結合データを個人ごとに計算し、うつ病患者であれば「1」、健常対象者であれば「0」という診断ラベルを付与し、教師あり機械学習を行った。また、うつ症状の重症度を示す質問紙得点を用いた機械学習による解析も行い、重症度に関連する機能結合を抽出した。その結果、前頭前野と前帯状皮質、前頭前野と運動野、前頭前野と感覚野、など前頭前野を中心としたうつ病患者の異常な機能的結合 (10 程度) を把握することができた (図 1)。さらに、そのうちいくつかの機能的結合とうつ病症状との相関が明らかとなった。これらの結果はうつ病における病態メカニズムの把握やその後のリアルタイム fMRI を用いた NF 治療への応用につながることを可能とした。

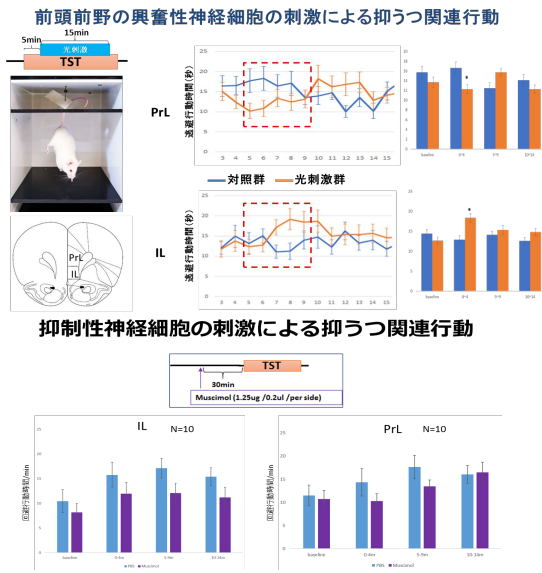
図 1

うつ病にて同定された神経回路異常



課題2) 神経細胞種特異的な神経活動性操作によるうつ病の症状特異的な神経回路の解明 うつ病の症状特異的な神経回路を特定する目的で、ラット内側前頭前野を神経細胞種特異的に刺激し、抑うつ関連行動を評価した。神経活動操作は cingulate cortex(CgI)、prelimbic cortex(PL)、infralimbic cortex(IL)と更に細分化した領域で行った。抑制には muscimol の微小注入を用い、興奮には、ChR2 を発現する AAV を標的部位に導入し、2 週後に光刺激を行いつつ行動実験を施行した。興奮の至適条件は、spike の増加を指標に検討し、適切な条件を決定した。神経活動の抑制では、行動変化は見られなかったが、亢進では、抑うつ様行動が (1) PL 刺激では共に増加、(2) IL 刺激では共に減少、(3) CgI 刺激では変化なしであり、内側前頭前野という脳局所の、更に微小な部位の相違における神経活動亢進が大きく異なる行動変化をもたらすという新規の知見と考えられた。更に、この変化はどちらも刺激開始後5分間のみだけ認められ、刺激を持続すると効果は消失した。(図2)

図2



課題3) 神経活動操作による抗うつ効果の検証と分子メカニズムの解明

課題2)において“内側前頭前野の興奮性神経細胞の神経活動を刺激する部位の微小な相違によって、抗うつ様行動と抑うつ様行動という真逆の行動変化を惹起する”という結果を得た。この神経活動操作による行動変化の機序を解明するため、電気生理学的変化との関連を検討した。その結果、抑うつ関連行動は spike 活動とは相関せず(図3)、抗うつ様行動は IL の比較的高周波数(帯と帯)の LFP と相関し[図4(a)~(c)]、抑うつ様行動は PL の低周波数(帯)の LFP と相関する事を見出した[図5(a)~(c)]。これにより、抗うつ効果を惹起する活動操作と抑うつ行動を打ち消す活動操作が新規の治療法

になり得る可能性が考えられた。

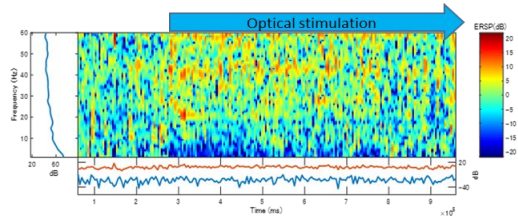
図3

Spikeと行動変化の相関

	IL			PL		
	increase	decrease	unchange	increase	decrease	unchange
r値	0.299653	-0.30682	0.087094	-0.23538	0.193797	-0.00305
P値	0.048141	0.388521	0.569432	0.14372	0.617348	0.987251

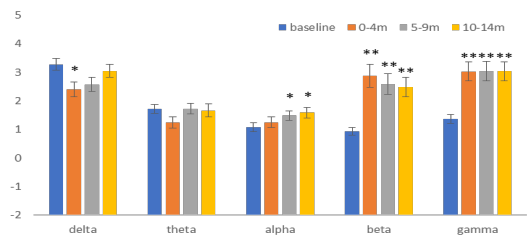
図4(a)

ILの局所フィールド電位



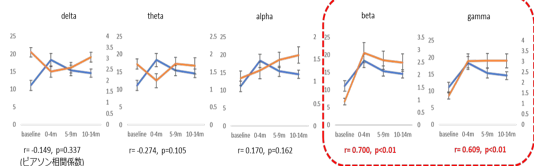
(b)

各周波数帯におけるLFPの経時的変化



(c)

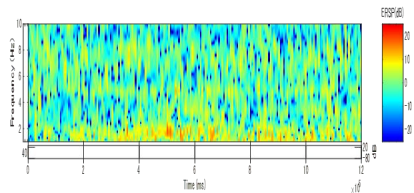
LFPと行動変化の相関



→ベータ帯域活動(β oscillation)と行動変化が強い相関、ガンマ帯域活動(γ oscillation)と行動変化が相関

図5(a)

PrLの局所フィールド電位



(b)

各周波数帯におけるLFPの経時的変化

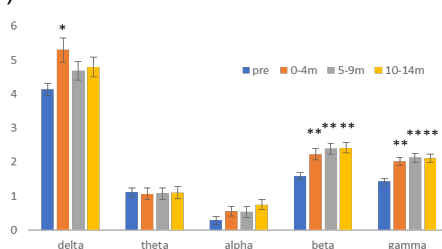
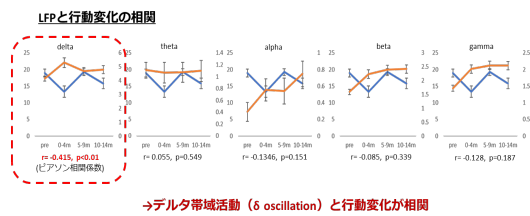
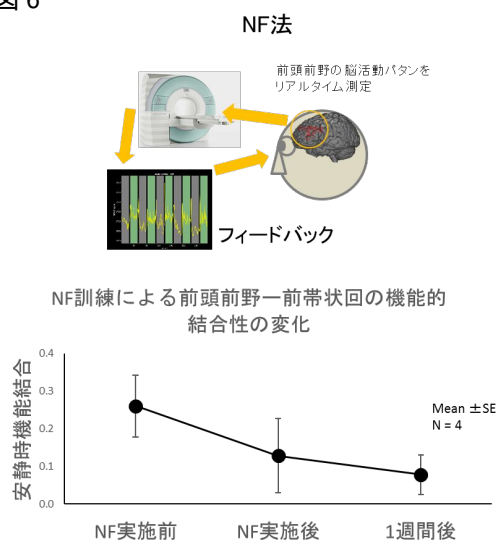


図 5 (c)



課題 4) うつ病患者へのリアルタイム fMRI を用いた NF の適応 課題 1)にて明らかとなった前頭前野を用いてリアルタイム fMRI による NF 法を探索的オープン試験としてうつ病患者群を対象に試みた。リアルタイム fMRI で計測される現在の脳活動パターンと目標とする脳活動パターンの誤差を表すモニター上に呈示されるフィードバック信号をてがかりとして、この誤差を減らすように繰り返しトレーニング(学習)を行った。まず健常人を対象とした探索的臨床研究に着手し、その結果、有害事象がみられないこと、および対象領域の活動操作の実現性を確認することができた。さらに、探索的オープン試験としてうつ病患者群を対象にも行われた。その結果、うつ病患者において対象領域の活動操作の可能性、臨床スコアの改善、認知課題成績の向上が明らかとなった。さらに課題 1)で明らかにした前頭前野と前帯状皮質の機能的結合の改善(正常化)を明らかにすることができた(図 6)。特に機能的結合の改善の成果については本研究課題によるものである。社会実装の観点から今後さらなる症例の蓄積や方法論においても修正を重ねていく必要がある。

図 6



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Yokoyama S, Okamoto Y, Takagaki K, Okada G, Takamura M, Mori A, Shiota S, Ichikawa N, Jinnin R, Yamawaki S. Effects of behavioral activation on default mode network connectivity in subthreshold depression: A preliminary resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorder*, 2018, 227: 156-163. (査読有り)

Yoshino A, Okamoto Y, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Shibasaki C, Yokoyama S, Doi M, Jinnin R, Yamashita H, Horikoshi M, Yamawaki S. Changes in resting-state brain networks after cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Psychological Medicine*, 2018, 48: 1148-1156. (査読有り)

Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Otsuru N, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Yokoyama S, Yamashita H, Yamawaki S. Regional brain functions in the resting state indicative of potential differences between depression and chronic pain. *Sci Rep* 7: 3003, 2017. (査読有り)

Tokuda T, Yoshimoto J, Shimizu Y, Okada G, Takamura M, Okamoto Y, Yamawaki S, Doya K. Multiple co-clustering based on nonparametric mixture models with heterogeneous marginal distributions. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186566 (査読有り)

Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Yamawaki S. Functional alterations of postcentral gyrus modulated by angry facial expressions during intraoral tactile stimuli in patients with burning mouth syndrome: A functional magnetic resonance imaging study. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 224. (査読有り)

Yoshida K, Shimizu Y, Yoshimoto J, Takamura M, Okada G, Okamoto Y, Yamawaki S, Doya K. Prediction of clinical depression scores and detection of changes in whole-brain using resting-state functional MRI data with partial least squares regression. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0179638. (査読有り)

Miyazaki T, Yamasaki M, Hashimoto K, Kohda K, Yuzaki M, Shimamoto K, Tanaka K, Kano M, Watanabe M. Glutamate transporter GLAST controls synaptic wrapping by Bergmann glia and ensures proper wiring of Purkinje cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences in the USA*, 2017, 114:

7438-7443. (査読有り)

〔学会発表〕(計 2 件)

吉野敦雄, 岡本泰昌, 山脇成人: 患者
主動型治療法のエビデンスと将来への
展望 慢性疼痛に対する認知行動療法
のエビデンスと将来への展望について
第 39 回日本疼痛学会、2017.6.16-17、
神戸市

山脇成人, 岡本泰昌, 岡田剛, 吉野敦
雄, 淵上学, 岡田怜, 山下英尚, 町野
彰彦, 志々田一宏, 小早川誠, 神人蘭:
こころの脳科学イノベーション うつ
病医療からモノづくりまで 第113回日
本精神神経学会、2017.6.22-24、名古屋
市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山脇 成人 (Yamawaki Shigeto)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(医)・特任教授
研究者番号: 40230601

(2) 研究分担者

吉野 敦雄 (Yoshino Atsuo)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(医)・特任助教
研究者番号: 90633727

淵上 学 (Fuchikami Manabu)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(医)・助教
研究者番号: 40403571

(3) 連携研究者

岡本 泰昌 (Okamoto Yasumasa)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(医)・教授
研究者番号: 70314763

岡田 剛 (Okada Go)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(医)・講師
研究者番号: 10457286

橋本 浩一 (Hashimoto Koichi)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(医)・教授
研究者番号: 00303272

森岡 徳光 (Morioka Norimitsu)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(薬)・教授
研究者番号: 20346505

山脇 洋輔 (Yamawaki Yosuke)
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
(歯)・助教
研究者番号: 90584061

(4) 研究協力者

()