

令和 4 年 9 月 9 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07459

研究課題名（和文）シナプス可塑性の個人差評価によるストレス関連疾患の治療反応性予測

研究課題名（英文）Predicting Treatment Response of Stress-Related Diseases by Assessing Individual Differences in Synaptic Plasticity

研究代表者

関口 敦（Sekiguchi, Atsushi）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 行動医学研究部・室長

研究者番号：50547289

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：近年の脳画像研究において、運動学習や認知訓練、磁気刺激（TMS）、電気刺激（tDCS）などによる短期的な刺激により、脳機能・脳形態が変化することが明らかになっている。これら、脳形態の変化は、成人におけるシナプス可塑性の根拠として論じられている。シナプス可塑性の低下は、認知症の危険因子との報告や、ストレス負荷からの回復を予測する要因との報告もあり、疾患リスクを評価する客観的なバイオマーカーとなる可能性がある。

本研究では、短期的な認知介入による脳MR画像変化をシナプス可塑性として評価・検証することを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本共同研究が今後発展することにより、短期的刺激によるシナプス可塑性の個人差を検出し、精神疾患の危険因子のバイオマーカーとなりえることを明らかにできると見込まれる。更に、ストレス関連疾患の患者群への同様の検討を行うことで、短期的な認知的刺激によるシナプス可塑性指標が、認知行動療法や薬物療法などの治療反応性を予測する因子となる可能性を検討する。中長期的な展望としては、より簡便な介入検査により、疾患リスクや治療反応性を予測できることができ、精神医療への多大なる貢献が見込まれる。

研究成果の概要（英文）：Recent brain imaging studies have shown that short-term stimulation by motor learning, cognitive training, magnetic stimulation (TMS), and electrical stimulation (tDCS) can alter brain function and brain morphology. These changes in brain morphology have been discussed as the basis for synaptic plasticity in adults. Reduced synaptic plasticity has been reported to be a risk factor for dementia and a predictor of recovery from stressful stressors, and may serve as an objective biomarker for assessing disease risk.

In this study, we aimed to evaluate and validate brain MR imaging changes induced by short-term cognitive intervention as synaptic plasticity.

研究分野：心身医学

キーワード：ストレス関連疾患 脳画像 神経可塑性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の脳画像研究において、運動学習 (Draganski 2004) や認知訓練 (Takeuchi 2010)、磁気刺激 (TMS)、電気刺激 (tDCS) などによる短期的な刺激により、脳機能・脳形態が変化することが明らかになっている。これら、脳形態の変化は、神経細胞の樹状突起の伸展や刈り込みによる変化と考えられており、成人におけるシナプス可塑性の根拠として論じられている (Takeuchi 2010; Stagg 2010; Kuo 2014)。シナプス可塑性の低下は、認知症の危険因子 (Hsieh 2006) との報告や、ストレス負荷からの回復を予測する要因 (Sekiguchi 2014) との報告もあり、疾患リスクを評価する客観的なバイオマーカーとなる可能性がある。また、反復経頭蓋時期刺激 (rTMS) により脳の一次運動野を刺激することで、刺激した部位を超えた広範な変化を実証している (Abe 2014)。この短期的な変化は、シナプス可塑性を表象するものと考えられるが、シナプス可塑性の個人差や、疾患リスクとしての評価はなされていない状況である。また、外的刺激に対するシナプス可塑性の低下は、進行性核上性麻痺 (Conte 2012)、多系統萎縮症 (Suppa 2014) のなど神経変性疾患で認められているが、精神疾患における評価はなされていない。

2. 研究の目的

本研究では、短期的な認知訓練介入による脳 MR 画像変化をシナプス可塑性として評価し、シナプス可塑性の個人差を精神疾患やストレス脆弱性の危険因子や治療反応性予測因子として活用得るとの作業仮説を設定し、検証することを目的とした。

3. 研究の方法

上記目的のために、以下の2つの実験を実施した。

【実験1】

脳の刺激部位を絞り込むための脳 MRI データ (安静時脳活動) 収集および画像解析を実施した。

最終的にストレス関連疾患の治療補助ツールとしての脳刺激を目指しており、本研究ではストレス負荷による脆弱性が指摘されている海馬をターゲットとした神経回路ネットワーク (図1) のシナプス可塑性の誘導を目指して、刺激候補部位の検証を行った。

具体的には、国立精神・神経医療研究センターで研究に協力している患者群を対象とし、PTSD や心身症をはじめとした、ストレス関連疾患を対象とした脳画像研究体制を構築し、継続的なデータ収集が可能な体制を構築した。ストレス関連疾患の疾患横断的脳画像研究において、PTSD 群: 12 例、心身症 (過敏性腸症候群): 6 例、ストレス対照群 10 例、および健常対象群 34 例の脳画像データを収集した。

MRI 撮像は、国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター (IBIC) に設置されている実験専用 3 テスラ MRI 装置を用いた。健常群では、精神疾患簡易構造化面接法 (Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI) により、精神疾患の既往がないことを確認した。

ストレス負荷による脆弱性としての海馬の機能的結合の変化を検証した。PTSD 群 12 例、ストレス対照群 10 例、健常対照群 34 名における安静時脳活動のデータを用いた。安静時脳活動の脳画像解析の前処理は、Conn17 を用いて行った。各群において、海馬を Seed とした、脳機能結合を評価した。頑強な治療抵抗性の予測因子として知られている、幼少期トラウマと海馬を機軸とした脳機能結合を評価した。

また、ストレス脆弱性との頑強な関係性が指摘されている、幼少期トラウマスコアのデータを活用し、ストレス脆弱性に関わる脳内ネットワークを探索的に検証した。PTSD 群 12 例、ストレス対照群 10 例、健常対照群 34 名の安静時脳活動のデータを用いて、Conn17 を用いて、全例のデータを用いて ROI (関心領域) 同士の機能結合と幼少期トラウマスコアとの相関解析を行った。

【実験2】

実験1で特定された脳内ネットワークのシナプス可塑性を誘導するための介入研究を実施した。介入手法として、より侵襲度の少ない認知訓練による介入研究を実施した。実験1では、前島皮質を基軸とした機能結合が幼少期トラウマスコアとの相関を見出しており (後述の成果参照) 前島皮質を基軸としたネットワークと関連する、内受容感覚を強化する認知訓練を採用した。なお内受容感覚とは、呼吸・心拍・腸管の動きなど身体内部の生理的な状態に対する感覚であり、PTSD、うつ病、心身症などで異常が指摘されている認知処理機構である。

認知訓練課題は、自らの心拍と同期した音刺激と、500ms の Delay の刺激音との弁別 (一致/不一致) 課題を実施し、正解 / 不正解の即時フィードバックを行うことにより、認知訓練課題として実施した (Garfinkel 2017)。22 名 (M/F=7/15, age=19.9±2.0 歳) の健常被験者に対して、1 週間の訓練課題を実施し、訓練前後に安静時脳活動および内受容感覚を心拍検知課題 (Schandry 1981) により計測し、訓練効果により誘導される前島皮質を基軸としたシナプス可塑性を評価した。

4. 研究成果

【実験 1】

安静時脳活動データの画像解析の結果、PTSD 群において右海馬の機能的結合性が右中心前溝および右外側後頭葉において有意に低下していた ($p < 0.05$, FDR : 図 1)。また、予備的な解析結果にとどまるが、幼少期トラウマスコアとの相関解析の結果、右前島皮質と右眼窩前頭皮質、両上頭頂葉との機能結合と有意な相関を認めた ($p < 0.05$, uncorrected : 図 2)

図1: PTSD群で海馬との機能的結合が低下した部位

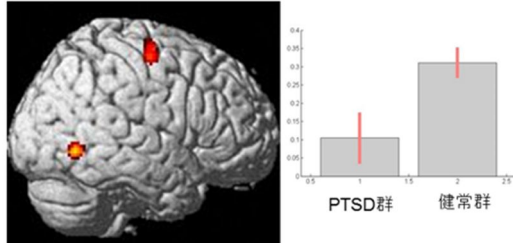
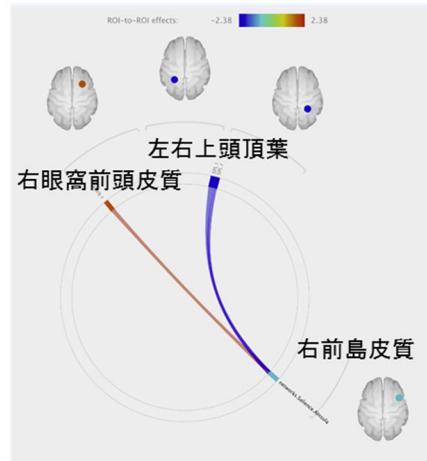


図2: 幼少期トラウマスコアと相関を認めた脳内ネットワーク



【実験 2】

22名の被験者のうち、欠損データのある4人、訓練が十分実施できなかった1名の計5名を除いた17名の解析結果を提示する。訓練前後の内受容感覚尺度の変化率と、左前島皮質と左背外側前頭前野、右縁上回との安静時脳結合の変化量(図3)、右前島皮質と左背外側前頭前野と左背側帯状皮質の安静時脳結合(図4)および脳幹(図5)の変化量が有意な正相関を示し、右前島皮質と視覚野の安静時脳結合と有意な負相関(図6)を示した。

図 3 : 左前島皮質の安静時脳結合

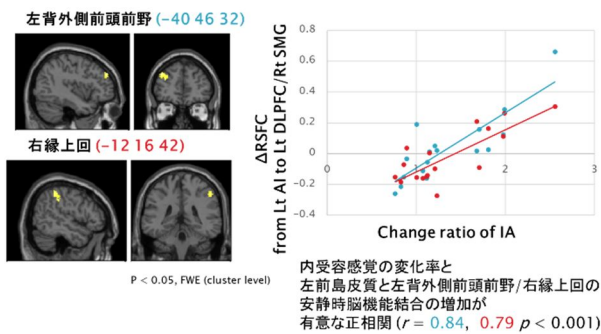


図 4 : 右前島皮質の安静時脳結合

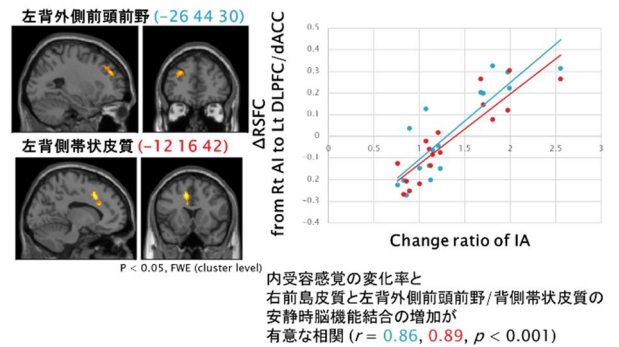


図 5 : 右前島皮質の安静時脳結合

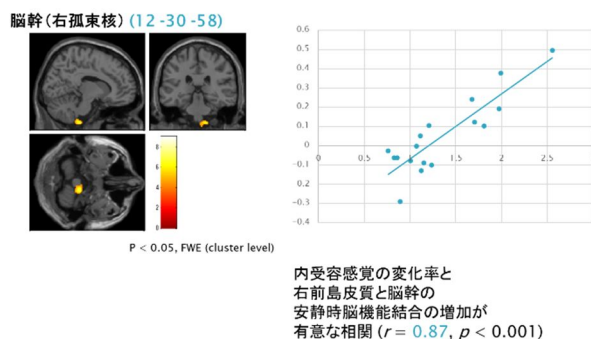
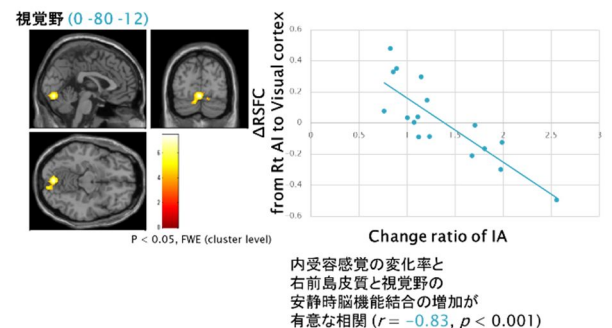


図 6 : 右前島皮質の安静時脳結合



【考察】

PTSD の病態は、海馬依存性記憶との関連性が示唆されており、海馬を基軸とした脳回路のシナプス可塑性の誘導は PTSD 治療につながる可能性がある。実験 1 において、脳表部を含む海馬関連回路が特定されたことで、将来的に脳表への脳刺激によるシナプス可塑性誘導の候補部位として評価でき野ではないかと考えている。

また、ストレス脆弱性および難治性の予測因子として頑強な指標である、幼少期トラウマスコアと関連する脳回路を特定した。前島皮質を基軸とした脳回路が見出されており、前島皮質の重要な機能の一つである、内受容感覚との関連性が示唆された。内受容感覚もまた幼少期トラウマ体験によって障害されるとの報告もあり、同時に認知訓練による修正が可能な認知ドメインであることから、本研究において、シナプス可塑性を誘導する課題として、内受容感覚の訓練課題を採用するに至った。

更に、内受容感覚訓練により、前島皮質と背外側前頭前皮質、縁上回、背側帯状皮質、脳幹部（孤束核と推定）の機能結合が強化および視覚野との機能結合の減弱が見出されてされており、シナプス可塑性の根拠を見出すことができたと考えている。

特に、背外側前頭全皮質、縁上回との昨日結合の強化は、情動制御にかかわる脳回路が増強されていると解釈できる。また、背側帯状皮質および脳幹部（孤束核）との機能結合の強化は、情動処理にかかわる脳回路が増強されていると解釈できる。更に、視覚野との機能結合の減弱は、内受容感覚と外受容感覚の Anticorrelation の関連を示唆する結果であり、Wang ら 2019 でも同様の治験が報告されている。

本共同研究が今後発展することにより、短期的な外的刺激によるシナプス可塑性の個人差を検出し、精神疾患の危険因子のバイオマーカーとなりえることを明らかにできると見込まれる。いずれの結果も、本研究の作業仮説を支持するものであり、本研究の継続も支持する結果が得られている。

更に、ストレス関連疾患の患者群への同様の検討を行うことで、短期的な認知的刺激によるシナプス可塑性指標が、認知行動療法や薬物療法などの治療反応性を予測する因子となる可能性を検討する。具体的には、治療介入前後に変化することが知られている神経ネットワーク（認知行動療法における Cognitive control network など）が、短期的な外的刺激介入前後によるシナプス可塑性の変化で予測できるとの作業仮説を設定し、検証する予定である。中長期的な展望としては、より簡便な介入検査により、疾患リスクや治療反応性を予測できることができ、精神医療への多大なる貢献が見込まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 関口敦	4. 巻 61
2. 論文標題 脳画像研究で検証する中枢神経感作病態	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 165-171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15064/jjpm.61.2_165	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara A, Terasawa Y, Katsunuma R, Sekiguchi A	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of interoceptive training on decision making, anxiety, and somatic symptoms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13030-020-00179-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 関口 敦, 菅原 彩子, 勝沼 るり, 寺澤 悠理	4. 巻 62
2. 論文標題 「脳」と「身体」と「行動変容」	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 225-229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15064/jjpm.62.3_225	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 関口敦
2. 発表標題 失体感と脳科学
3. 学会等名 身の医療研究会 第5回研究交流会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugawara A, Terasawa Y, Katsunuma R, Sekiguchi A
2. 発表標題 Neural underpinning of interoceptive dysfunction, and an effect of interoceptive training.
3. 学会等名 The 25th World Congress of the International college of psychosomatic medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関口敦
2. 発表標題 脳画像研究で検証する中枢神経感作病態
3. 学会等名 第2回日本心身医学関連学会合同集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sekiguchi A, Sugawara A, Terasawa Y
2. 発表標題 Neural underpinnings of an effect of interoceptive training on decision making processing
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------