

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591379
 研究課題名（和文） うつ病の再発・難治化と脳の脆弱性について脳画像と神経栄養因子を用いた前方視研究
 研究課題名（英文） The prospective study in the relationship between recurrence or treatment-resistance of depression and vulnerability of brain using brain imaging and neurotrophic factor.
 研究代表者
 館野 周 (TATENO AMANE)
 日本医科大学・医学部・講師
 研究者番号：50297917

研究成果の概要（和文）：初発・再発を含むうつ病患者 12 名の治療開始時の脳形態画像を撮影し、健常対照者 27 名の頭部 MRI と比較した。Voxel-based morphometry を用いて比較した結果、うつ病患者群は治療開始時に既に両側帯状回前部、両側腹内側前頭皮質、両側腹内側前頭皮質、両側尾状核頭において灰白室の容積縮小を認めた。これを踏まえて、次うつ病の治療効果がもたらす脳の変化を計測するために、脳血流 SPECT や脳 PET 検査よりも侵襲の少ない機能的 MRI による評価方法を作成した。「自尊心」「非機能的思考」をうつ病の治療効果の指標とすることとした。「自尊心」課題を 20 名の健常者を対象に実施した。その結果、内側前頭前皮質、前部帯状回が自尊心の変動と関連する可能性が示唆された。再発例として入院し薬物療法を受けた患者 2 名、難治症例として認知行動療法を受けた患者 3 名を対象に、治療の各時期に fMRI 課題を実施して、データ収集を行った。少数例の検討ではあるが、fMRI 課題により治療開始後の経過とともに課題により賦活される部位が変化するという結果であった。このことから、うつ病に特徴的な機能障害も治療とともに変化する事、また治療方法により違いがある可能性が考えられた。現在更なるデータを集積中である。

研究成果の概要（英文）：We investigated patients with depression using brain morphometry and functional MRI. Patients with depression at the beginning of the treatment showed significantly smaller gray matter volume in anterior cingulate, ventromedial temporal, ventromedial frontal, and caudate head than healthy controls. We made the task for fMRI to evaluate self-esteem and dysfunctional attitude. We evaluate healthy controls and patients with depression who treated with medication and/or cognitive behavioral therapy using fMRI. Our results indicated that regional brain activities of patients with depression changed in the course of the treatment, and the changes varied among treatments.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学、うつ病、MRI、機能的磁気共鳴撮像法

1. 研究開始当初の背景

うつ病は生涯有病率が5~15%と報告されており、健康にとっての大きな問題である。これまでうつ病は、治療により発症前の状態に戻る可逆的な疾患と考えられてきた。しかし近年、うつ病の30~40%が5年以内に再発する事、治療抵抗性の群がうつ病の10~30%と報告されている事や精神症状が改善した時期（寛解期）においても30%前後に身体症状など何らかの症状が残る事（残遺症状）といった難治化の問題から、必ずしも可逆的な予後良好の疾患ではないことが明らかになりつつある。

このうつ病に脆弱性に関して脳画像研究による報告がされている。脳形態画像研究からは、白質高信号域といった脳血管性変化が治療・予後に悪影響を及ぼすと報告され、脳形態の変化が治療に影響を及ぼす可能性、脳機能画像研究からは、局所脳血流量や糖代謝が治療効果を反映するという報告は多い。治療による脳の形態変化も細胞レベルから脳葉レベルまで様々な報告されている。これらのことから、脳の不可逆的变化がうつ病の発症や再発・難治化に影響していると考えられる。

さらにうつ病発症のメカニズムの1つとしてストレスにより脳由来神経栄養因子（brain derived neurotrophic factor: BDNF）の発現が減少し、神経回路網の生存やシナプスの可塑性に影響を及ぼすというものがある。血清 BDNF 濃度はうつ病期で低く、治療により回復し、うつ病の重症度と負の相関を示す事、BDNF が抗うつ薬の作用に関与している可能性が報告されている。また脳形態画像研究から抗うつ薬の神経保護・神経栄養作用が報告されている。これらの事から BDNF 発現の変化が大脳辺縁系の構造変化や再構築を反映している可能性が示唆されている。

うつ病の再発・難治化と脳形態・機能変化の関連を明らかにすることは、病態および再発・難治化の病態の解明につながり、さらに薬物療法の治療アルゴリズムの確立に大きく貢献できるものと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、うつ病患者に対して、その症状発症の脆弱性と強い関連が報告されながら別々に報告されることの多かった脳形態画像と脳機能画像検査を行い総合的に検討し、治療開始時から1年後・2年後に再度検査を行い前方視的に追跡研究することで

- (1) うつ病発症に影響する生物学的脆弱性を明らかにし、脳形態変化と脳機能変化どのような関連性を持ってうつ病発症に影響しているか
- (2) 前方視的に検討することでうつ病における脳の機能・形態の進行性変化を明らかにし、うつ病再発・難治化に関連する生物学的要因を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

研究開始にあたり、研究実施を安全かつ効率的に行うために、本研究に関して研究実施機関の倫理委員会に研究実施についての申請を行い、倫理委員会の承認を受けた。その後、研究参加者の募集を行った。

- (1) 対象：健常対照者、うつ病患者（再発、治療抵抗性）
- (2) 方法：うつ病患者に対してMRIのT1強調画像を用いて脳体積を求める。またうつ病に特徴的な思考を評価する課題を用いた機能的MRIにより脳血流量および局所脳活動を評価する。健常対照者に対して同様の検査を施行し、健常対照群とうつ病患者群の比較し、更には治療による影響を評価するために、治療法毎の比較、治療時期による比較を行う。
- (3) 解析：画像データの統計解析にはSPMを用いた。

4. 研究成果

(1) 脳形態画像

① データベースの作成

目標とする被験者数に、年齢・性別の分布を合わせるために、新たに6名を健常

対照群の脳形態データベースに追加した。

② うつ病群と健常対照群の比較

うつ病と診断された患者12名（男性9名、女性3名）の治療開始時頭部MRIデータと健常対照群27名（男性20名、女性7名）の頭部MRIデータをvoxel-based morphometryを用いて比較検討をした。その結果、うつ病群では両側帯状回前部、両側腹内側前頭皮質、両側尾状核頭において灰白質容積の縮小が認められた。過去に治療を受けた事のある症例も合わせた結果ではあるが、治療開始時にうつ病群において有意な容積縮小を示した。これらの領域がうつ病の生物学的脆弱性と関連している可能性が考えられた。

(2) 脳機能画像

① 評価方法の確立

うつ病における脳の脆弱性を脳機能の面から評価すべく、うつ病に特徴的な自尊心の低さ、非機能的思考を評価する課題を作成し、健常者20名を対象として機能的磁気共鳴撮像法(fMRI)を用いた有用性、妥当性、侵襲の程度などの評価をした。その結果、評価方法としての有用性、妥当性、低侵襲が確認された。更には、健常対照者では内側前部前頭葉と前部帯状回が自尊心や非機能的思考の神経基盤に含まれている可能性が示された。

② うつ病群と健常対照群の比較

作成されたfMRIによる課題をうつ病再発例、薬物療法に対して治療抵抗性を示す症例に対して実施した。また認知行動療法を受けている3症例に対しても実施した。現在データの集積を行っており、うつ病群と健常群の比較、治療法毎の比較、治療開始時と症状改善時の比較について解析を行っており、うつ病に特徴的な局所脳機能障害が治療とともに変化する可能性が示された。これらの成果はまとめ次第発表予定である。

(3) まとめ

本研究課題はうつ病における脳の脆弱性を器質的・機能的变化から評価し、治療と関連した進行性の変化を明らかにすることである。暫定的ではあるが我々の結果からは、再発を繰り返す、あるいは治療に反応しにくいうつ病患者は健常対照群と比較して脳形態の点から脆弱性がある事、

局所脳活動において違いがある事、局所脳活動の違いは治療とともに変化する事が示され、うつ病における脳の脆弱性に関して脳形態、脳機能の点から有用な知見が得られたと考える。

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 2 件)

- 1) 舘野周、大久保善朗：分子イメージングによる薬効評価 PET Journal、査読有、8、2009、33-34
- 2) 舘野周、大久保善朗：機能画像研究の臨床開発応用 臨床精神薬理、査読有、2010、13(2): 297-304

[学会発表] (計 9 件)

- 1) 成重竜一郎、舘野周、八幡憲明、大久保善朗：大うつ病性患者における脳形態異常に対するMRI voxel-based morphometryによる検討 第 29 回日本生物学的精神医学会 2007.7
- 2) 小川耕平、新貝慈利、八幡憲明、舘野周、松田哲也、鈴木秀典、大久保善朗：情動ストループ課題遂行時の脳活動に基づく、プラセボおよび抗不安薬が情動回路に及ぼす影響に関する検討—fMRI 研究 第 38 回日本神経精神薬理学会 2008.10
- 3) 新貝慈利、小川耕平、八幡憲明、舘野周、松田哲也、鈴木秀典、大久保善朗：視覚情動刺激の閾値下呈示における扁桃体の活動性にプラセボないし抗不安薬が及ぼす影響の検討—fMRI 研究 第 38 回日本神経精神薬理学会 2008.10
- 4) Ogawa K, Shingai Y, Yahata N, Tateno A, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y: Placebo effect on the emotional network during emotional counting Stroop paradigm - An fMRI Study. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry 2008.11 Toyama, Japan
- 5) Shingai Y, Ogawa K, Yahata N, Tateno A, Matsuda T, Suzuki H, Okubo Y: Investigating placebo effect on amygdale activities induced by subliminal visual stimuli. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry 2008.11 Toyama, Japan
- 6) Tateno A, Yahata N, Morita K, Masuda T,

Okubo Y: Neural activities underlying self-esteem in healthy adults: an fMRI study. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry 2008.11 Toyama, Japan

- 7) 八幡憲明、新貝慈利、舘野周、肥田道彦、小川耕平、田淵隆、鈴木秀典、大久保善朗：抗不安薬ならびにプラセボがヒト情動機構に及ぼす効果の検討～薬理学的fMRI 研究～ 第31回日本生物学的精神医学会 2009.4 京都
- 8) 八幡憲明、新貝慈利、舘野周、鈴木秀典、大久保善朗：プラセボがヒト情動機構に及ぼす効果の検討：fMRI 研究 第32回日本神経科学大会 2009.9 名古屋
- 9) 藤澤洋輔、八幡憲明、野守美千子、神山貴弘、森田健太郎、増岡孝浩、舘野周、川島義高、大久保善朗：自尊心の神経基盤の探索：機能的MRIによる検討 第7回日本うつ病学会総会 2010.6, 金沢

[その他]

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

舘野 周 (TATENO AMANE)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：50297917

(2) 研究分担者

大久保 善朗 (OKUBO YOSHIRO)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20213663

(3) 研究分担者

鈴木 秀典 (SUZUKI HIDENORI)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30221328

(3) 連携研究者

水村 直 (MIZUMURA SUNAO)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：90287748