

令和 5 年 4 月 28 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03603

研究課題名(和文) 幼少期の不遇な体験を持つうつ病の神経回路病態に基づく治療・予防に関わる基盤研究

研究課題名(英文) The development of the neural circuits based treatment and prevention of major depression in patients having a history of childhood maltreatment.

研究代表者

岡本 泰昌 (Yasumasa, Okamoto)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：70314763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト研究では、うつ病患者において、幼少時に受けた虐待やトラウマと左背外側前頭前野の安静時脳活動負の相関を示し、幼少期に罰せられた体験が多いほど成人後の左淡蒼球-右淡蒼球の機能的結合が低下していることを明らかにした。

動物研究では幼少期ストレスが腹側淡蒼球の興奮性神経細胞を減少させ、成長後のうつ病発症脆弱性を高めることを見出した。また、不適切な養育によるストレス反応性を回復させると報告されている環境エンリッチメントはうつ病発症脆弱性を低下させたが、その機序に腹側淡蒼球の興奮性神経細胞数とは異なる機序が存在することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト臨床研究では、うつ病の中でも幼少期の不遇な体験を経た群に特有の異常な脳活動パターンを抽出した。

また、淡蒼球と関連した脳機能的結合の機能的意義をヒトfMRI研究で明らかにした。

モデル動物研究では、幼少期ストレス後のうつ病モデルラットの腹側淡蒼球において興奮性神経細胞の減少という神経回路の構造異常を見出し、成長後のうつ病発症脆弱性をもたらすことを明らかにした。更に、この脆弱性の形成と回復には異なる機序が存在することを示した。

研究成果の概要(英文)：In human studies, depression patients showed a negative correlation between childhood abuse and trauma and resting brain activity in the left dorsolateral prefrontal cortex.

In addition, we found that the more the experience of being punished in childhood, the lower the functional connection between the left and right globus pallidum in adulthood.

In animal studies, we found that childhood stress decreased excitatory neurons in the ventral pallidum and increased vulnerability to depression in adulthood. In addition, environmental enrichment, which has been reported to restore stress reactivity due to childhood maltreatment, reduced vulnerability to depression without the recovery of the decreased excitatory neurons in the ventral pallidum.

研究分野：精神神経医科学

キーワード：うつ病 幼少期ストレス fMRI うつ病モデルラット 神経回路

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病患者は年々増加しており、自殺や就学・就労困難など労働人口への影響が大きく社会的損失も甚大である一方で、うつ病患者の約 30% が抗うつ薬抵抗性であり、更なる治療法の開発や難治化の予防は喫緊の課題である。うつ病患者の増加や難治化に、労働環境や家族関係など社会構造の変化に伴う現代社会でのストレス増加が関与することは広く提唱されてきた。中でも、幼少期の不遇な体験が高頻度に様々な精神疾患の発症を招くことが、7 万人以上を対象とした疫学調査でも示唆されている。特に、幼少期の不遇な体験とうつ病に関しては強い関連性が報告され、生涯有病率の高さのみならず、治療反応性の乏しさが報告されている。われわれも幼少期の被虐待体験が成人期のうつ病重症度へ直接的にだけでなくパーソナリティーを介して間接的に影響することを報告している。このような背景から、幼少期の不遇な体験に関連するうつ病の神経生物学的病態の解明が、難治なうつ病の予防法と新規治療法の開発に寄与することが示唆される。

うつ病には認知、行動、記憶、情動、意思などの複雑な脳機能の調節が関与し、その病態は膨大な数の神経細胞が関与する神経回路ダイナミクスで実現されていると想定される。その観点から、われわれは、未治療うつ病患者を対象として、脳機能画像検査、血中マーカー測定、各種心理検査を統合的に解析し、うつ病の中核症状である抑うつ気分と意欲低下においてそれぞれ異なる特異的な神経回路が関与し、うつ病の客観的判別に有用であることを明らかにした。さらに、幼少期ストレス評価 (Child Abuse and Trauma Scale : CATS) と安静時 fMRI の特定の機能的結合計測の組み合わせにより、抗うつ薬の一種である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) に反応しないうつ病群を予測可能であることも明らかにしており、幼少期の不遇な体験と関連するうつ病が、特異的な脳病態を呈す可能性が示唆されている。

一方で、疫学研究でも申請者らの先行研究においても、幼少期の不遇な体験が必ずしもうつ病を発症や難治化に関与するわけではなく、遺伝や心理的な経験の多寡、社会的支援の程度など多面的な要素が関与することが想定されるが、この機序を解明することでうつ病の発症や再発のリスク軽減、重症度の軽減、または治療の奏効率や回復速度、難治性うつ病の改善、うつ病の難治化予防などに寄与することが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では、幼少期の不遇な体験を持つうつ病の病態を神経回路の機能異常として理解し、齧歯類モデル動物を用いてヒト研究では解析困難な、より精緻なレベルでの神経活動異常を同定し、その修正による治療法・予防法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

課題 1) 安静時 fMRI 活動パターンによる幼少期の不遇な体験を経たうつ病の神経回路異常の同定

健常者とうつ病患者を対象に安静時 fMRI の測定と、CATS を用いた幼少期ストレスの評価を行い、統合的に解析することで、幼少期の不遇な体験を経たうつ病に特異的な神経回路異常を抽出する。

課題 2) 幼少期ストレス後のうつ病モデルラットの異常神経活動と構造異常の解明

幼少期ストレスには母子分離ストレス (Neonatal Isolation : NI) を用い、うつ病モデルには学習性無力 (Learned Helplessness : LH) を用いる。NI は、仔ラットを生後 2 日目から 9 日目まで 1 日 1 時間、母親・同胞から隔離した状態に置く。LH は一日目に回避不能ストレスを負荷し、2 日目に回避テストを行う。15 回中 11 回以上の回避失敗をうつ病モデルである LH と判定する。課題 1) で得られた脳領域に対応するラット脳領域において、この NI 後 LH ラットにおける神経細胞の異常な活動を解析する。

課題 3) 幼少期ストレス後のうつ病モデルラットの神経活動操作による治療法開発に向けた基盤研究

NI-LH ラットで特異的な神経回路異常に対して、神経活動操作による修正を行い、LH の改善効果を検証する。興奮性/抑制性神経に特化した神経活動操作の効果を検証する。

課題 4) 幼少期ストレス後のうつ病モデルラットの環境・ニューロモデュレーションによる予防法開発に向けた基盤研究

NI 後のラットに対して、不適切な養育によるストレス反応性を回復させると報告されている環境エンリッチメント (Environmental Enrichment : EE)、ニューロモデュレーションを負荷し、LH の出現率と異常な神経活動への影響を解析する。

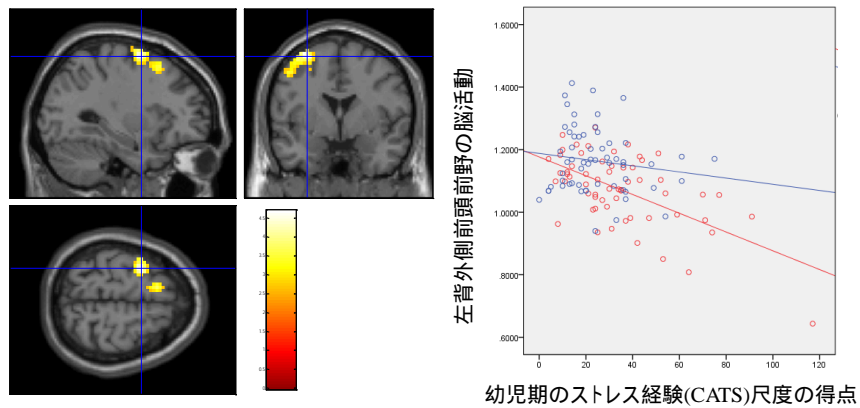
課題 5) rTMS 法による幼少期の不遇な体験を経たうつ病の異常な脳活動パターンの修正

課題 1) および課題 2 & 3) のモデル動物を用いた検討の結果を踏まえて、rTMS などのニュー

ロモデュレーションによる、幼少期の不遇な体験を経たうつ病に対する治療介入を検討する。

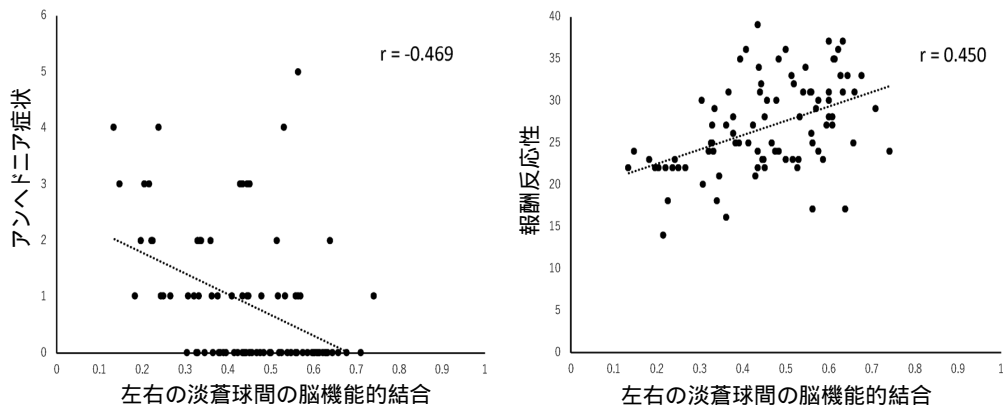
#### 4. 研究成果

課題 1) では、幼少時に受けた虐待やトラウマの程度を評価する CATS のスコアと安静時脳活動の指標としての fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) の関連を健常者とうつ病患者において検討し、左背外側前頭前野の fALFF が CATS と負の相関を示すことなどが明らかになった。

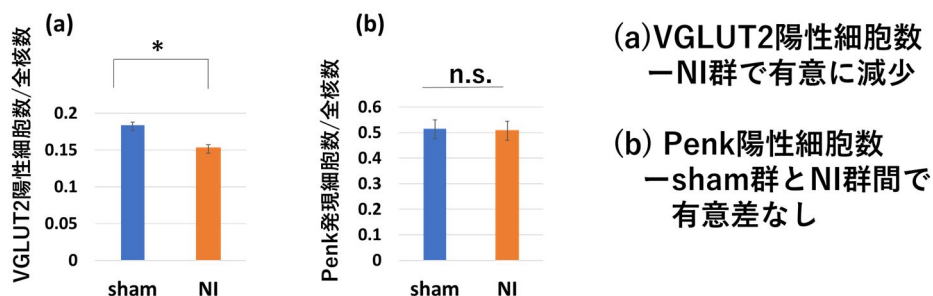


幼児期のストレス経験(CATS)尺度の得点を説明変数とした回帰分析により、左背外側前頭前野の脳活動が負の影響を受けることが明らかになった(左)  
右のグラフはうつ病患者(赤)と健常者(青)それぞれにおける、CATS尺度の得点と脳活動との関係を示す。

次に、皮質下の領域を含めた脳領域間機能的結合に着目し、閾値下のうつ状態における脳領域間機能的結合の機能的意義を検討した。その結果、左淡蒼球-右淡蒼球の機能的結合の低下がベック抑うつ質問票のサブスコアで評価したアンヘドニア症状や日本語版 Environmental Reward Observation Scale で評価した報酬反応性の低下と関連していることが明らかになった。



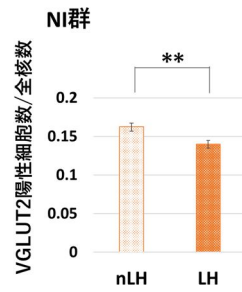
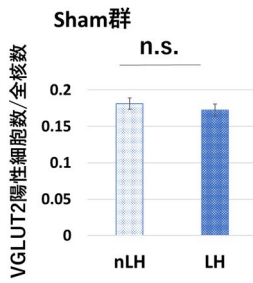
課題 2) では、母子分離(NI)ラットにおいて報酬や嫌悪刺激に対する行動反応に關与する腹側淡蒼球(VP)領域に着目し、その細胞構成を評価した。抑制性神経細胞種である GABA 陽性細胞のうち約半数を占めるエンケファリン陽性細胞と興奮性神経細胞種である VGLUT2 陽性細胞の細胞数を測定した。NI ラットの VP 領域ではエンケファリン陽性細胞数に有意な変化を認めなかった一方、VGLUT2 陽性細胞数は減少を認めた。



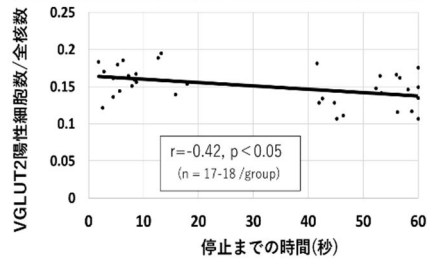
(a) VGLUT2 陽性細胞数  
—NI 群で有意に減少

(b) Penk 陽性細胞数  
—sham 群と NI 群間で有意差なし

またうつ病モデルである学習性無力(LH)と組み合わせた NI 後 LH ラットにおいて、LH となったラットは LH とならなかったラットに比べて VGLUT2 陽性細胞数の減少を認め、加えて NI 後 LH ラットにおける嫌悪刺激に対する回避失敗回数、または回避行動をとる反応時間と VGLUT2 陽性細胞数に負の相関を示した。

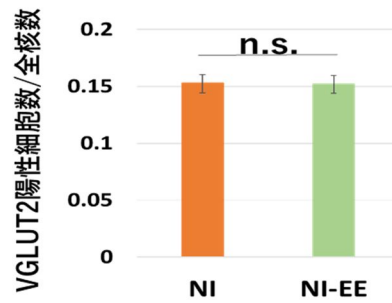
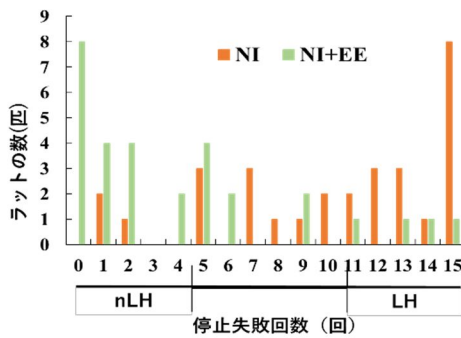


NI群のVPにおけるVGLUT陽性細胞数とLH試験での忌避学習の障害（停止までの時間）の相関解析

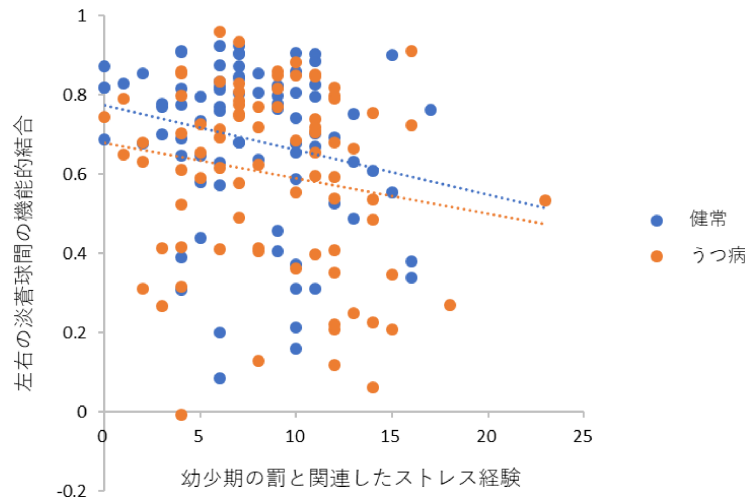


続いて当初計画の課題4)に挙げていた不適切な養育によるストレス反応性を回復させると報告されている環境エンリッチメント(EE)をNI群に行い、LHの出現率と腹側淡蒼球の興奮性神経細胞数への影響を検討した。NI群において環境エンリッチメントによるLHの出現率は低下したが、その効果と腹側淡蒼球の興奮性神経細胞数は相関しておらず、うつ病発症脆弱性とその改善には異なる機序が存在することが示唆された。

NI群と比べてNI-EE群ではLHが有意に減少



課題5)では、安静時脳活動でCATSと相関を認めた左背外側前頭前野に対するrTMSに関しては、すでに治療抵抗性のうつ病に対するエビデンスが蓄積していることから、課題2)の結果も踏まえて、課題1)でアンヘドニアや報酬反応性の低下との関連が示唆された左右淡蒼球間の脳機能的結合に着目した。この領域をrTMSで直接刺激することは困難であり、今後ニューロフィードバックによる介入を検討することとし、左右淡蒼球間の脳機能的結合と幼少期のストレス経験との関連を検討したところ、fractional amplitude of low-frequency fluctuation(fALFF)の関連を健常者とうつ病患者において検討し、左背外側前頭前野のfALFFがCATSと負の相関を示すことなどが明らかになった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Sato Y, Okada G, Yokoyama S, Ichikawa N, Takamura M, Mitsuyama Y, Shimizu A, Itai E, Shinzato H, Kawato M, Yahata N, Okamoto Y	4. 巻 13(1):6349.
2. 論文標題 Resting-state functional connectivity disruption between the left and right pallidum as a biomarker for subthreshold depression.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-33077-3.	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	岡田 剛 (Okada Go) (10457286)	広島大学・医系科学研究科(医)・准教授  (15401)	
研究分担者	淵上 学 (Fuchikami Manabu) (40403571)	広島大学・医系科学研究科(医)・講師  (15401)	

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
---------	---------