

令和 5 年 6 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：2020～2022

課題番号：20K07937

研究課題名（和文）うつ病とPTSDにおける視床下部-下垂体-副腎系と炎症系の概日リズム解析

研究課題名（英文）A circadian rhythm analysis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory system in depression and PTSD

研究代表者

堀 弘明 (Hori, Hiroaki)

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：10554397

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、ストレスやうつ、トラウマに関連した概日リズムの変化を明らかにすることである。各被験者から、連続2日間にわたり、1日あたり5時点での唾液サンプリングを行い、免疫炎症系の概日リズムに着目した一連の検討を行った。その結果、幼少期被虐待体験は唾液中interleukin-6濃度の日内変動平坦化に関連すること、interleukin-6濃度の日内変動平坦化は抑うつ症状や扁桃体の情動反応性と関連すること、さらにその平坦化はIL6遺伝子の多型と心理社会的ストレス間の相互作用によって予測されることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病やトラウマに免疫炎症系の変化が関連するという報告が近年増加しているが、それらの知見は一致しておらず、未解明の点が多い。概日リズムに着目した本研究は、これらのメンタルヘルス問題に関連した免疫炎症系変化について新たな視点を提示するものである。本研究の結果から、子ども時代の持続的なストレスによって免疫システムの概日リズムに持続的变化が生じる可能性が示唆されるとともに、うつ病の脆弱性についての神経生物学的メカニズムの一端が明らかにされたものと考えられ、今後のさらなる研究によってうつ病やPTSDの早期発見や予防法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to clarify changes in circadian rhythms associated with stress, depression, and trauma. Saliva samples were collected from each subject at 5 times a day across 2 consecutive days, and a series of studies were conducted focusing on the circadian rhythm of the immune-inflammatory system. As a result, we found that childhood abuse was associated with flattening of salivary interleukin-6 diurnal variations, that flattening of interleukin-6 diurnal variations was associated with depressive symptoms and amygdala emotional reactivity, and further that the flattening is predicted by the interaction between IL6 gene polymorphism and psychosocial stress.

研究分野：精神神経科学

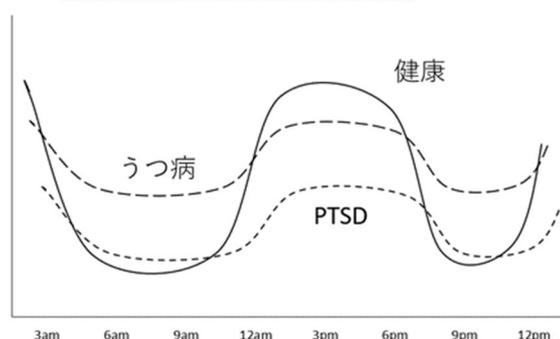
キーワード：概日リズム 免疫炎症系 Interleukin-6 ストレス トラウマ うつ病

1. 研究開始当初の背景

うつ病と心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は有病率の高い代表的なストレス関連精神疾患である。これらの疾患は、ストレスの制御に重要な役割を担う 2 つの生体システムである視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 系) と免疫炎症系の異常に関連するという報告が多数存在するが、それらの知見は一致しておらず、未解明の点が多い (Hori & Kim, 2019; Hakamata et al., 2022)。

これまでにうつ病や PTSD で HPA 系・免疫炎症系を検討した研究のほとんどは、1 日の中の特定の 1 時点での測定に留まっている。他方、HPA 系ホルモンの cortisol や炎症性サイトカインの interleukin-6 (IL-6) には概日リズムが存在する。したがって、cortisol や IL-6 の概日リズムが考慮されていないことが、研究間で知見が一致しない要因の一つとなっている可能性がある。そこで研究代表者は、「ストレス関連精神疾患における cortisol や IL-6 の異常の中核的特徴は、概日リズムの平坦化にあるのではないか」という仮説を立てた (図 1)。

図1. 概日リズムおよびその平坦化: 仮説



2. 研究の目的

一般人口からリクルートした健常者を対象に、自記式質問紙を用いて幼少期トラウマや抑うつ症状を評価するとともに、1 日 5 時点・2 日連続で採取した唾液サンプルから cortisol 濃度と IL-6 濃度を測定して概日リズムを求め、これらの関連を検討する。本研究ではとりわけ IL-6 に着目した検討を行った。

3. 研究の方法

116 名の健常成人 (平均年齢 27.6 歳; 男性 52 名, 女性 64 名) を対象に、連続 2 日間にわたり、日常生活の中で 1 日 5 時点、すなわち、起床直後 (T1) 起床 30 分後 (T2)、正午付近 (11:30-12:30) (T3)、夕方 (17:30-18:30) (T4)、就寝前 (T5) での唾液サンプリングを行い、各サンプルでの IL-6 濃度を ELISA 法により測定した。データ分析には 2 日間の平均値を用いた。

幼少期トラウマは、日本語版 Childhood Trauma Questionnaire (CTQ; Nakajima et al. 2022) を用いて評価した。CTQ は幼少期に経験した虐待・ネグレクトの程度を得点化する尺度であり、国際的に広く使用されている。

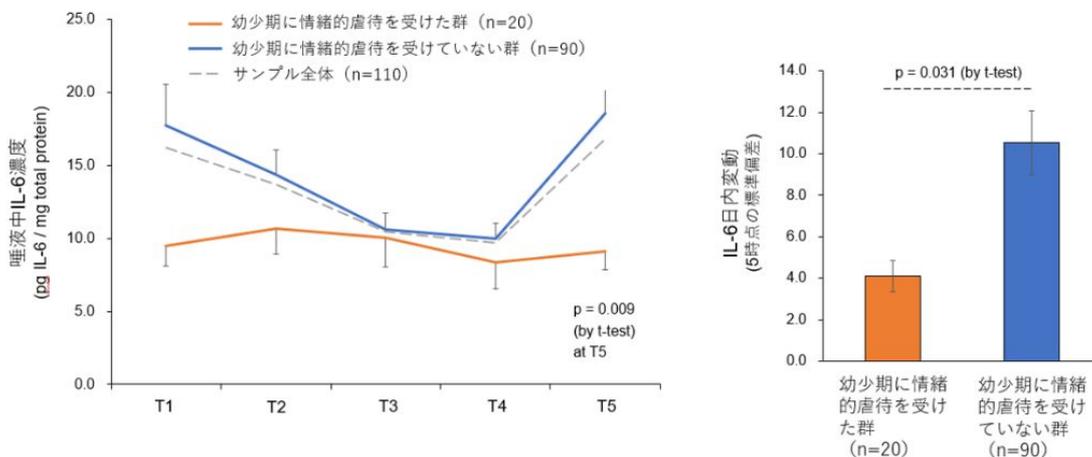
4. 研究成果

IL-6 濃度の日内変動については、夜間が最も高く、午後から夕方にかけて低下するという、先行研究と同様のパターンが確認された (図 2 左: 破線)。IL-6 の日内変動パターンは、幼少期の情緒的虐待と有意に関連しており、虐待歴のない群では明確な日内変動が認められたのに対し (図

2 左: 青) 虐待歴のある群では日内変動が大きく減弱し、平坦化していた(図 2 左: オレンジ)。さらに、この平坦化の主たる要因は、夜間の IL-6 濃度上昇の欠如にあることも見出された(図 2 左: オレンジ)。日内変動の大きさの指標である 1 日 5 時点の IL-6 値の標準偏差についても、虐待歴のない群に比べ、ある群は有意に小さいという結果であった(図 2 右)(Hori et al., 2022)。

本研究により、幼少期被虐待体験が IL-6 の日内変動平坦化に関連することが世界で初めて見出された。これらの結果は、幼少期逆境体験が免疫システムに長期的な影響を及ぼす可能性について、概日リズムの視点から一つの示唆を与えるものと考えられる。今後、うつ病や PTSD などのストレス関連精神疾患の患者における検討が重要と考えられる。また、幼少期に虐待を受けても IL-6 日内変動平坦化がみられない場合もあることから、IL-6 日内変動の個人差に関わる遺伝的要因などの検討も必要と考えられる。さらに、「免疫系の概日リズムが平坦化することで、どのような健康上の問題が起きるのか」という重要な疑問が残されている。他の生体システムの概日リズムの平坦化や破綻がそうであると同様、おそらく免疫系についても、本来存在する概日リズムが消失するというのは、心身の健康にとって何らかのデメリットがあるものと想定され、それが明らかになることで本研究の知見の意義もより明確になると考えられる。

図2. 幼少期情緒的虐待とIL-6日内変動の関連



上記に続く研究において、機能的脳 MRI 画像および遺伝子多型も含めた検討により、IL-6 の日内変動平坦化は抑うつ症状や扁桃体の情動反応性とも関連していること、また、その平坦化は IL6 遺伝子多型と心理社会的ストレス間の相互作用によって予測されることも見出された (Hakamata et al., 2023)。

また、幼少期のトラウマが大きいほど、自伝的記憶において時空間知覚的な文脈情報が欠落しやすく漠然とした意味内容として想起されやすいこと、cortisol の日内変動が平坦化を呈すること、さらに、幼少期トラウマは cortisol 低分泌と前頭前皮質—高次視覚野の機能結合を介して自伝的記憶に影響を及ぼすことも見出されている (Hakamata et al., 2021)。

<引用文献>

Hakamata Y, Hori H, Izawa S, Yoshida F, Moriguchi Y, Mizukami S, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Blunted diurnal interleukin-6 rhythm is associated with amygdala emotional hyporeactivity and depression: a modulating role of gene-stressor interactions. *Front Psychiatry*. 2023; 14: 1196235.

Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, Moriguchi Y, Hori H, Matsumoto N, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Childhood trauma affects autobiographical memory deficits through basal cortisol and prefrontal-

- extrastriate functional connectivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 127: 105172.
- Hakamata Y, Suzuki Y, Kobashikawa H, Hori H. Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2022; 65: 100994.
- Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73: 143-153.
- Hori H, Izawa S, Yoshida F, Kunugi H, Kim Y, Mizukami S, Inoue Y, Tagaya H, Hakamata Y. Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. *Brain Behav Immun*. 2022; 101: 377-382.
- Nakajima M, Hori H, Itoh M, Lin M, Kawanishi H, Narita M, Kim Y. Validation of childhood trauma questionnaire-short form in Japanese clinical and nonclinical adults. *Psychiatry Res Commun*. 2022; 2: 100065.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hakamata Y, Hori H, Izawa S, Yoshida F, Moriguchi Y, Mizukami S, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H	4. 巻 14
2. 論文標題 Blunted diurnal interleukin-6 rhythm is associated with amygdala emotional hyporeactivity and depression: a modulating role of gene-stressor interactions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1196235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2023.1196235	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 Kakehi Ryoko, Hori Hiroaki, Yoshida Fuyuko, Itoh Mariko, Lin Mingming, Niwa Madoka, Narita Megumi, Ino Keiko, Imai Risa, Sasayama Daimei, Kamo Toshiko, Kunugi Hiroshi, Kim Yoshiharu	4. 巻 13
2. 論文標題 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and renin-angiotensin-aldosterone system in adulthood PTSD and childhood maltreatment history	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 967779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2022.967779	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 Hori H, Izawa S, Yoshida F, Kunugi H, Kim Y, Mizukami S, Inoue Y, Tagaya H, Hakamata Y	4. 巻 101
2. 論文標題 Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 377-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2022.01.020	査読の有無 有
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 Hakamata Yuko, Suzuki Yuhki, Kobashikawa Hajime, Hori Hiroaki	4. 巻 65
2. 論文標題 Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 100994 ~ 100994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yfrne.2022.100994	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 Hakamata Yuko, Mizukami Shinya, Izawa Shuhei, Okamura Hisayoshi, Mihara Kengo, Marusak Hilary, Moriguchi Yoshiya, Hori Hiroaki, Hanakawa Takashi, Inoue Yusuke, Tagaya Hirokuni	4. 巻 136
2. 論文標題 Implicit and explicit emotional memory recall in anxiety and depression: Role of basolateral amygdala and cortisol-norepinephrine interaction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 105598 ~ 105598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psyneuen.2021.105598	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 該当する

1. 著者名 Nakajima Miho, Hori Hiroaki, Itoh Mariko, Lin Mingming, Kawanishi Hitomi, Narita Megumi, Kim Yoshiharu	4. 巻 2
2. 論文標題 Validation of childhood trauma questionnaire-short form in Japanese clinical and nonclinical adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Research Communications	6. 最初と最後の頁 100065 ~ 100065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psycom.2022.100065	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 Ali AM, Hori H, Kim Y, Kunugi H	4. 巻 13
2. 論文標題 The Depression Anxiety Stress Scale 8-items expresses robust psychometric properties as an ideal shorter version of the Depression Anxiety Stress Scale 21 among healthy respondents from three continents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 799769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2022.799769	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 該当する

1. 著者名 堀 弘明	4. 巻 20
2. 論文標題 PTSDの統合的理解を目指した心理学的・生物学的研究	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 トラウマティック・ストレス	6. 最初と最後の頁 11-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 堀 弘明	4. 巻 33
2. 論文標題 うつ病の発症におけるストレスの役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 148 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11249/jsbpjpp.33.4_148	査読の有無 無
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 堀 弘明	4. 巻 47
2. 論文標題 複雑性 PTSD の神経生物学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神療法	6. 最初と最後の頁 463-472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 堀 弘明, 金 吉晴	4. 巻 33
2. 論文標題 認知と炎症に着目したPTSDの遺伝学的検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 10-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11249/jsbpjpp.33.1_10	査読の有無 無
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 Hakamata Yuko, Mizukami Shinya, Izawa Shuhei, Moriguchi Yoshiya, Hori Hiroaki, Matsumoto Noboru, Hanakawa Takashi, Inoue Yusuke, Tagaya Hirokuni	4. 巻 127
2. 論文標題 Childhood trauma affects autobiographical memory deficits through basal cortisol and prefrontal-extrastriate functional connectivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 105172 ~ 105172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psyneuen.2021.105172	査読の有無 有
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 Hori H, Itoh M, Lin M, Yoshida F, Niwa M, Hakamata Y, Matsui M, Kunugi H, Kim Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Childhood maltreatment history and attention bias variability in healthy adult women: role of inflammation and the BDNF Val66Met genotype	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01247-4	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6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 堀 弘明, 金 吉晴
2. 発表標題 遺伝環境相互作用に着目したPTSDの病因理解
3. 学会等名 シンポジウム、第118回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀 弘明, 金 吉晴
2. 発表標題 メマンチンによる PTSD 治療の試み
3. 学会等名 シンポジウム、第21回日本トラウマティック・ストレス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hori H, Kim Y
2. 発表標題 A genetic study of PTSD focusing on cognition and inflammation
3. 学会等名 Symposium, ISTSS 37th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀 弘明, 金 吉晴
2. 発表標題 認知と炎症に着目した PTSD の遺伝学的検討
3. 学会等名 シンポジウム、第 43 回日本生物学的精神医学会 / 第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀 弘明
2. 発表標題 うつ病の発症におけるストレスの役割
3. 学会等名 シンポジウム、第 43 回日本生物学的精神医学会 / 第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀 弘明
2. 発表標題 PTSD の統合的理解を目指した心理学的・生物学的研究
3. 学会等名 シンポジウム、第 20 回日本トラウマティック・ストレス学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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 https://www.ncnp.go.jp/nimh/behavior/index.html

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