

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23791317

研究課題名(和文) うつ病の神経可塑性障害仮説に基づく海馬歯状回の機能に関する脳画像研究

研究課題名(英文) A function of the dentate gyrus in the hippocampus based on the neurotrophic hypothesis of depression: a neuroimaging study

研究代表者

藤井 猛 (Fujii, Takeshi)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医員

研究者番号：80570837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトにおけるパターン分離、海馬歯状回(DG)、否定的な自動思考、抑うつ気分の関連を明らかにするために研究を行った。見本合わせ課題の見本刺激の類似度によってパターン分離の負荷を操作し、海馬の賦活を機能的MRI法で計測した。パターン分離の負荷に応じてDG/CA3と内側CA1の賦活が変化し、特にDG/CA3の賦活は正答時により強く、賦活と抑うつ気分が負の相関を示した。よってDG/CA3がパターン分離に重要で、その障害と健常者の抑うつ気分が関連すると示唆された。また健常者、うつ病患者、双極性障害患者の順にパターン分離の障害が強まり、その障害が自動思考を介して抑うつ気分を引き起こす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To reveal relations between pattern separation, activity of dentate gyrus (DG) in hippocampus, negative automatic thought, and depressive mood, I conducted this study. Load of the pattern separation was modulated by similarity between sample cues in a delayed matching-to-sample task. The activity of hippocampus was measured with functional MRI. Depending on the load of the pattern separation, the activities in the DG/CA3 and medial CA1 changed. Furthermore, the DG/CA3 region was more active during successful trials. The activity in the DG/CA3 was negatively correlated with Beck depression inventory scores. These results indicated that the DG/CA3 is essential for pattern separation and its impairment is related to depressive mood. The pattern separation may be more impaired in the order of healthy person, depression patients, and bipolar disorder patients. The impairment may induce depressive mood through negative automatic thoughts.

研究分野：精神医学

キーワード：抑うつ気分 海馬歯状回 パターン分離 機能的MRI

1. 研究開始当初の背景

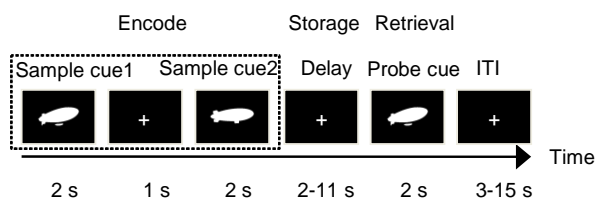
- (1) 我が国では年間3万人超の方が自殺で命を落としている。その主な原因はうつ病とされる。また自殺に至らずとも休職、不登校、ひきこもりなどにより社会に多大な損失をもたらしているうつ病であるが、ヒトにおけるシステムレベルのうつ病研究は始まったばかりと言える。
- (2) うつ病の病態仮説として有力とされる神経可塑性障害において、海馬歯状回の関与が注目されている。つまり、慢性的なストレスによって海馬の歯状回に引き起こされる細胞新生障害およびニューロンの樹状突起の萎縮がうつ病の病態とされる。
- (3) 海馬歯状回の機能はパターン分離であり、げっ歯類を用いた研究で、細胞新生が障害されるとパターン分離が障害され、抑うつ様行動が増加することが明らかになっている。パターン分離とは類似した2つの感覚入力の違いがより明確になるように符号化して、2つの記憶の相互干渉を防ぐ機能である。しかし、ヒトではパターン分離と抑うつ気分の関連について検証されていない。また、パターン分離という記憶の符号化の障害がなぜ抑うつ気分を引き起こすのかわかっていない。
- (4) うつ病においては「過度の一般化」や「全か無か思考」といった特徴的な認知の歪みを認めることが明らかになっており、うつ病に有効な心理療法とされている認知行動療法では、認知の歪みを修正することによって治療効果をあげている。
- (5) うつ病と双極性障害の抑うつ気分の機序の異同については十分知られていない。

2. 研究の目的

- (1) ヒトにおいてパターン分離と海馬歯状回の賦活が関連するのかが明らかにする。
- (2) パターン分離の障害が認知の歪みを介して抑うつ気分を引き起こしているのか検証する。
- (3) ヒトにおけるパターン分離、認知の歪み、抑うつ気分の関係が健常者、うつ病患者、双極性障害の間でどのように異なるのかが明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 類似した2枚の見本刺激を記録し、遅延後に比較刺激との異同をボタンで返答させるよう修正した遅延見本合わせ課題を作成した。2枚の見本刺激の類似度を低、中、高、同一の4段階に変化させ、パターン分離の負荷を操作した。

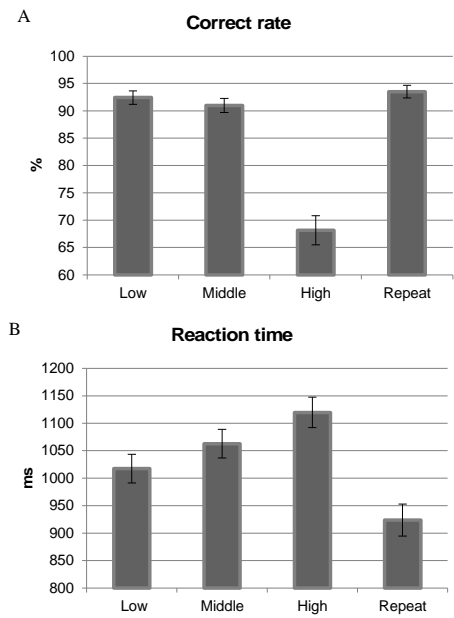


- (2) 健常成人を対象としたMRI実験には27名が参加し、解析可能な23名分のデータを解析した。上記の遅延見本合わせ課題遂行中の海馬周辺の脳活動を高解像度の機能的MRI撮像法を用いて計測した。また、ベック抑うつ質問票(BDI)という自記式の抑うつ尺度を用いて抑うつ気分を評価した。
- (3) MRI実験の課題の正答率と正答時の反応時間に対して類似度と遅延時間を2要因とした反復測定分散分析を行った。また、BDIの値と正答率および反応時間に対して、それぞれスピアマンの順位相関係数を算出した。
- (4) 脳画像の撮像には3T MRI装置(Signa Excite; GE社)を用いた。脳機能画像はサンプリング間隔3秒で海馬周辺を高解像度(空間解像度1.5mm)で撮像した。また、全脳のT1強調画像、海馬周辺の高解像度の冠状断のT2強調画像を構造画像として取得した。
- (5) Duvernoyのアトラスを参考に用手的に構造画像において海馬をSubiculum, CA1, DG(歯状回)/CA3の3つの亜領域に分割した。Advanced Normalization Tools (ANTs)というソフトウェアを用いて、被験者間での海馬の亜領域の位置合わせを行った。その上で各個人の見本刺激記録時のBOLD信号を重回帰分析にかけて各条件の偏回帰係数を求めた。そして、まずパターン分離に関与する海馬の領域を特定するために、集団で偏回帰係数に対して類似度を要因とした反復測定分散分析を試行した。次にパターン分離における海馬の賦活の重要性を明らかにするために、パターン分離に関与する海馬領域で、正答試行と誤答試行の賦活を比較した。最後にパターン分離に関連した賦活と抑うつ気分の関連を明らかにするためにパターン分離関連の海馬の賦活と抑うつ気分の相関解析を行った。
- (6) 健常群7名、うつ病群6名(1名は解析から除外)、双極性障害群5名を対象として遅延見本合わせ課題を用いた行動実験を行った。また、BDIと自動思考質問紙(ATQ-R)を用いて抑うつ気分と自動思考について評価した。
- (7) 行動実験の課題の正答率と正答時の反応時間に対して類似度と群を2要因とした反復測定分散分析を試行した。また、各条件の正答率および反応時間がATQ-Rの値を介してBDIの値に影響を与えていないか媒介分析を用いて検討した。

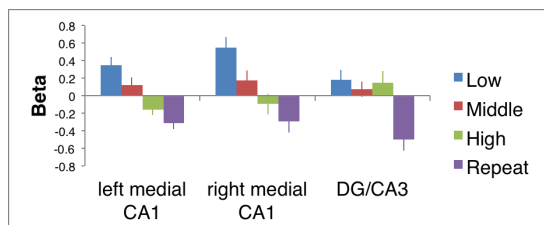
4. 研究成果

- (1) MRI実験における正答率の反復測定分散分析は類似度と遅延の主効果が有意であったが、交互作用は有意でなかった。事後検定では、正答率は類似度の高い条件で他の条件に比べて低下した。正答試行の反応時間は類似度の主効果と、類似度と遅延の交互作用が有意であったが、遅延の主効果は有意でなかった。同一条件で他の条件より反応時間が短縮し、類似度の高い条件で、類似度の低

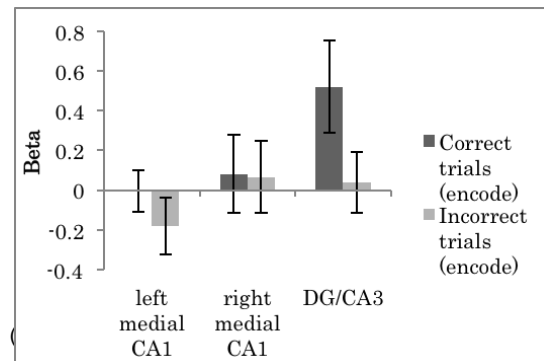
い条件より延長した。つまり、類似度の高い条件の難易度がより高くなり、負荷の操作が成功したと考えられた。しかし、BDIの値は正答率や反応時間と有意な順位相関を示さなかった。



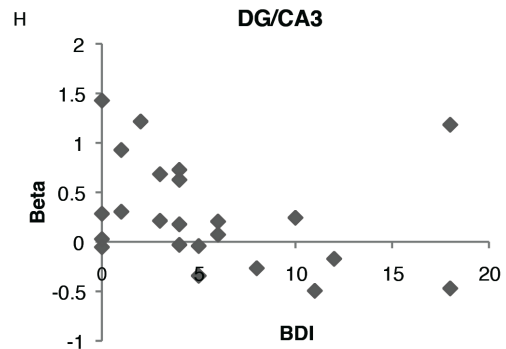
(2) 記銘時において海馬の前方の3領域で刺激の類似度によって賦活が変化する領域を認めた。両側の内側のCA1はDG/CA3とは異なる賦活パターンであった。内側CA1の賦活は刺激の類似度が高くなると線形に減少した。一方、DG/CA3の賦活は非線形に変化し同一条件のみで減少した。このことからDG/CA3と内側CA1はパターン分離において異なる役割を果たすと考えられた。



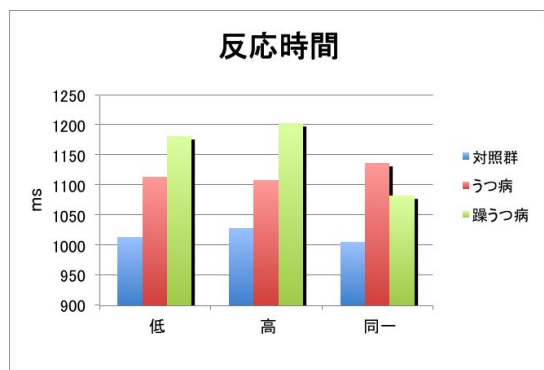
(3) DG/CA3では正答試行で誤答試行より強い賦活を認めたが、両側の内側CA1では賦活の差を認めなかった。従って、DG/CA3の賦活が記銘時のパターン分離において不可欠で、刺激の類似度に応じて内側CA1と相互作用して効率よく記銘することに重要な役割を果たしていると考えられた。



海馬の垂領域のうち、DG/CA3の記銘時の賦活の強さのみが抑うつ気分と負の相関を示した。相関解析を海馬全体に適用したところ、前方の外側CA1の賦活が抑うつ気分と負の相関を示した。よってDG/CA3や外側CA1の賦活の障害が閾値下の抑うつ気分に関連していることが示唆された。



(5) 対照群、うつ病群、双極性障害群に対する行動実験において、正答率に対する反復測定分散分析では、類似度の主効果のみ有意で、群の主効果および群と類似度の交互作用は有意でなかった。反応時間は有意な群の主効果を認めたが、類似度の主効果および群と類似度の交互作用は有意でなかった。反応時間は対照群、うつ病群、双極性障害群の順に長く、双極性障害においてうつ病よりもパターン分離の障害が重い可能性が示唆された。媒介分析では低類似度の正答率、低類似度および中類似度の反応時間からATQ-R、ATQ-RからBDIへのパスが有意であり、パターン分離の障害が自動思考を介して抑うつ気分に影響を与えている可能性が示唆された。



### 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1件)

(1) Takeshi Fujii, Daisuke N. Saito, Hisakazu T. Yanaka, Hirotaka Kosaka, and Hidehiko Okazawa. 2014. Depressive mood modulates the anterior lateral CA1 and DG/CA3 during a pattern separation task in cognitively intact individuals: A functional MRI study.

〔学会発表〕(計4件)

- (1) 藤井猛、抑うつ気分における海馬の機能に関する脳画像研究、第2回ヒューマン・ハイ・パフォーマンスセミナー、2014年5月9日、筑波大学体芸棟(茨城県・つくば市)
- (2) Takeshi Fujii, Depressive mood modulates anterior lateral CA1 and DG/CA3 during a pattern separation task in healthy subjects: a functional MRI study, The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging, 2014年3月4日、ユアーズホテルフクイ(福井県・福井市)
- (3) Takeshi Fujii, Encoding related activity in dentate gyrus is associated with subjective mood: A functional MRI study, Society for Neuroscience 2011, 2011年11月13日、Washington, DC (USA)
- (4) 藤井猛、海馬歯状回におけるパターン分離による活動と主観的な気分との関係：機能的MRI研究、第34回日本神経科学大会、2011年9月16日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤井 猛 (FUJII TAKESHI)

国立精神・神経医療研究センター病院・精神科・医員

研究者番号： 80570837