

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591716

研究課題名(和文) 双極性障害における軸索構造ネットワークの分子生物学的病態解明

研究課題名(英文) Disrupted cortico-limbic network and molecular mechanism in bipolar disorder

研究代表者

松尾 幸治 (MATSUO, Koji)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00292912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：双極性障害患者は陽性情動刺激で前頭部の活動性が減少した。即時的意思決定課題では、ハイリスクな行動をとり前部帯状回との関連性はみられなかった。患者は、左島灰白質が小さく、患者および患者家族は左前部帯状回灰白質体積が小さかった。双極性障害うつ状態、うつ病のうつ状態、寛解でhypoxia-inducible factor-1のmRNA発現レベル亢進がみられた。

研究成果の概要(英文)：Patients with bipolar disorder (BD) showed decreased frontal activation during emotional words with negative valence. They also showed increased high risk behaviors during a gambling task, which was not associated with gray matter volume of medial prefrontal cortex. Family study demonstrated that patients with BD had small gray matter volume of left insula and the patients and relatives of BD had small gray matter volume of left anterior cingulate. Depressed patients with BD and depressed and remitted patients with MDD showed increased level of mRNA expression of hypoxia-inducible factor-1.

研究分野：精神医学

キーワード：躁うつ病 神経画像

1. 研究開始当初の背景

世界銀行の調査では、労働年齢成人の双極性障害による世界疾病負担は第6位で統合失調症を上回る。患者の自殺率は一般人口と比し20倍ともいわれている。こうした甚大な社会損失を与える疾患であるにもかかわらずその原因・病態は明らかになっていない。双極性障害の脳画像研究のエビデンスは、灰白質に関しては前頭辺縁ネットワーク系の異常といったことが蓄積されてきているが、白質構造異常の検討は十分ではない。

一方、MRI 深部白質高信号は若年の双極性障害でもエビデンスが高く、またうつ病や統合失調症では所見が乏しいことから疾患特異性が高く、中間表現形(エンドフェのタイプ)の候補となっている。しかしながら、深部白質高信号の神経病理はミエリンの脱髄、虚血、グリオシスなどが指摘されているものの、双極性障害の深部白質高信号の病理は明らかになっておらず、軸索走行異常や脳機能異常との関連した検討も乏しい。さらにその病態に関与する分子生物学的検討はわれわれの調べた限りでは報告されていない。

これまでわれわれは、双極性障害の脳体積、脳機能の異常をMRIを用いて行ってきた。さらに、分子生物学的手法を用いて双極性障害の遺伝子バイオマーカーの検討を行ってきた(表1)。

(表1) われわれが報告した双極性障害の遺伝子異常(抜粋)

遺伝子名	双極性障害患者		
	うつ病相	寛解期	
NCAM-140	↓	→	細胞接着因子群
GLO-1	↓	→	糖化ストレス関連因子
GDNF	→	→	
ARTN	→	→	神経栄養因子群
REST	→	→	
ADCY5	→	→	REST関連遺伝子群
TNFSF12-13	→	→	
HDAC2, 5	→	→	
HDAC4	↑	→	エピジェネティクス関連因子群
HDAC6, 8	↓	↓	
GRα	↓	↓	グルココルチコイド受容体
SRp20	↑	↑	スプライシング関連因子

健常者に比して、増加(↑)、減少(↓)、差なし(→)。NCAM-140: neural cell adhesion molecules-140, L1, GLO-1: glyoxalase-1, GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor, REST: repressor element-1 silencing transcription factor, TNFSF12-13: tumor necrosis factor superfamily member 12-13, HDAC: histone deacetylase, GRα: glucocorticoid receptor, SRp20: SR protein 20

2. 研究の目的

双極性障害患者に頭部MRI(Diffusion Tensor Imaging, functional MRI)を行い、深部白質高信号評価、白質構造、脳機能の関連性を明らかにし、分子生物学的手法により、グルココルチコイド受容体関連遺伝子(glucocorticoid receptor α)、エピジェネティック関連遺伝子(histone deacetylase 6,8)、スプライシング関連遺伝子(SR protein 20)、Single-nucleotide polymorphism(SNP)では、ミエリン関連遺伝子の neurgulin1 や神経栄養因子

Brain-Derived Nuerotrophic Factor といった遺伝子とこれらの画像所見との関連性を明らかにする。第1には、前頭辺縁ネットワーク周辺部位の白質高信号やこの部位間を連関する白質構造(軸索走行)および、それらの部位の脳機能を調べ、双極性障害患者と健常者の差を検討することだった。また、末梢血から得られる双極性障害関連遺伝子の差を検討する。さらに、画像所見と遺伝子所見との関連性を検討する。第2には、患者内において、うつ状態・寛解状態といった状態像、重症度といった臨床指標と画像所見および遺伝子解析所見の関連性を検討することだった。

3. 研究の方法

山口大学医学部附属病院精神科神経科および近隣精神科クリニック、精神科病院の通院および入院中の気分障害患者、公募等で集められた健常ボランティアを対象とした。山口大学医薬品等治験・臨床研究等審査委員会(IRB)により承認を受けた文書および口頭にて説明をうけ、文書にて同意を得られたもののみ参加した。機能脳画像は、near-infrared spectroscopy (NIRS)を用い、構造画像は、MRIを用いた。NIRSでは、情動に関連する語に色をつけてその色を答えさせる情動ストループ課題を独自に作成した。頭部MRIは、T2強調画像から半定量的白質高信号評価尺度(Modified Fazekas Scale)の評価、voxel-based morphometry (VBM), Diffusion tensor imaging (DTI)を撮像した。

採血によりグルココルチコイド受容体関連遺伝子(glucocorticoid receptor α)、エピジェネティック関連遺伝子(histone deacetylase 6,8)、スプライシング関連遺伝子(SR protein 20)、Single-nucleotide polymorphism(SNP)では、ミエリン関連遺伝子の neurgulin1 や神経栄養因子 Brain-Derived Nuerotrophic Factor といった遺伝子の他、モノアミンシステム(ドパミン、セロトニン、ノルエピネフィリン)のニューロトランスミッションに関連した遺伝子に関連するタンパク、RNA、DNAを探索する。

4. 研究成果

NIRS 研究は16名の双極性障害患者、16名のうつ病患者、20名の健常者の情動刺激課題における、脳機能を測定した。患者は全員寛解期だった。その結果、「脅威」に関連した陰性語を提示したときの課題では、回答までの時間は双極性障害患者が健常者と比べて有意に時間がかかり、うつ病患者は健常者とは有意差は見られなかった。そのときのNIRSでは、双極性障害患者(図1)及びうつ病患者(図2)は健常者と比較して左前頭部が有意に活動性が増加した。一方、「幸福」に関連した陽性語を提示したときの課題では、回答までの時間は双極性障害患者、うつ病患者、健常者で有意差は見られなかったが、双極性障害患者は健常者と比べ両側中前頭部の活動性が有意に減少したが(図3)、うつ病患者では健常者と比べ有意な活動性を示す部位は見られなかった。また、「幸福」に関連した課題

では、うつ病患者と比べ双極性障害患者は上・中前頭部が有意に活動性が減少した。このことから、双極性障害と大うつ病は同じ気分障害といっても、情動刺激に関しての前頭部の反応性は異なることが示唆された。うつ病では物事を悪い方向にとらえがちという負の認知の傾向を示すという認知行動療法の理論があるが、今回の結果は陰性情動の刺激は双極性障害とうつ病患者は同じような脳活動を示したことから左前頭部がその病態生理に関与していることが示唆され、両疾患の違いはむしろ陽性情動刺激による前頭部活動の違いによる可能性が示唆された。この成果は論文化した。寛解期について以上のような成果が得られたため、現在、うつ状態期における同様の課題中の脳活動の違いを検討している。

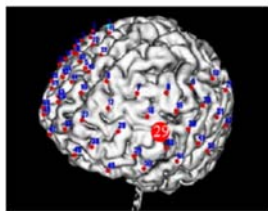


図1「脅威語」課題中の双極性障害患者が健常者より有意に活動亢進した左前頭部

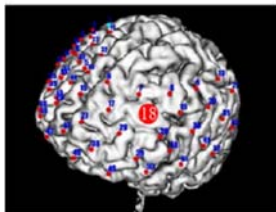


図2「脅威語」課題中のうつ病患者が健常者より有意に活動亢進した左前頭部

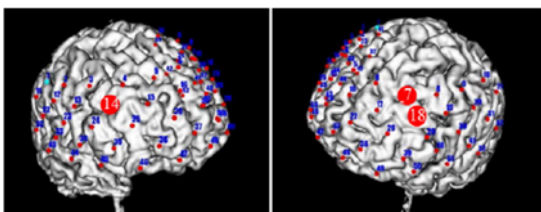


図3「幸福語」課題中の双極性障害患者が健常者より有意に活動低下した前頭部

頭部 MRI 研究においては、まずは双極性障害の行動異常と脳形態について検討を行った。双極性障害は、作業記憶、実行記憶といった認知機能障害が双極性障害の中間表現系の一つとして考えられている。しかしながら、双極性障害の即時的意思決定の神経基盤は明らかになっていない。即時意思決定は、ゲーリングらが考案したギャンブル課題を用いて評価した。神経基盤は voxel-based morphometry (VBM) を用いて脳体積を測定し、この行動との関連について解析した。解析対象は、双極性障害患者は 20 名、健常者は 20 名の参加だった。その結果、双極性障害患者は、健常者と比べて、大きな損得の結果後にハイリスクな行動をとりやすいことがわかった。双極性障害患者は、健常者と比べ、内側前

頭前野体積が小さかった。またこの部位体積は健常者でギャンブル課題結果と相関したが、双極性障害患者では相関しなかった。この結果は、内側前頭前野は双極性障害の意思決定異常の病態に関与していることが示唆された。この成果は、国際学会で発表した。

次に疫学的遺伝要因と脳形態との関連研究を行った。対象は、発症していない患者家族の協力を得た。双極性障害の違いを調べるために同じ気分障害であるうつ病患者とその家族から MRI データを撮像した。対象は 27 名の気分障害患者 (10 名は双極性障害、17 名はうつ病)、27 名の未発症患者第 1 親等 (10 名の双極性障害家族、17 名のうつ病家族)、27 名の健常者を用いた。解析は VBM を用いた。その結果、双極性障害患者およびその家族と健常者の間で、有意な診断の影響が認められる部位は、左島領域灰白質体積 ($x = -39, y = 19.5, z = -1.5, F = 29.34, k = 103, p_{FWE-corr} < .01$) と左前部帯状回近傍の内側前頭前野灰白質体積 ($x = -1.5, y = 48, z = -7.5, F = 22.96, k = 13, p_{FWE-corr} = .01$) がみられた。その後の検定で、双極性障害患者が、患者家族および健常者と比べ、左島領域灰白質が小さく、患者および患者家族は、健常者と比べ、左前部帯状回灰白質体積が小さかった。うつ病では有意な関連する部位はみられなかった。このことから気分調整に関わる前部帯状回、島領域の体積異常が双極性障害患者およびその家族でもみられ、このことはうつ病より双極性障害で脳体積異常に遺伝的要因が関与していることが示唆された。この成果は、国際学会で発表した。

遺伝子解析研究においては、hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) について検討した。この因子は、vascular endothelial growth factor (VEGF) の転写促進因子である。この研究では HIF-1 (α と β) の mRNA 発現レベルを比較した。その結果、HIF-1 α と HIF-1 β mRNA はうつ病、双極性障害のうつ状態で健常者と比べて発現亢進がみられた (図 4)。また、うつ病の寛解では HIF-1 α と lactate dehydrogenase-A (LDHA) の mRNA の発現増加が見られた (図 5)。この研究の結果から末梢血における HIF-1 とそのターゲット遺伝子の mRNA 発現異常は状態像によって異なることが示唆され、うつ病の病態に関わることが示唆された。

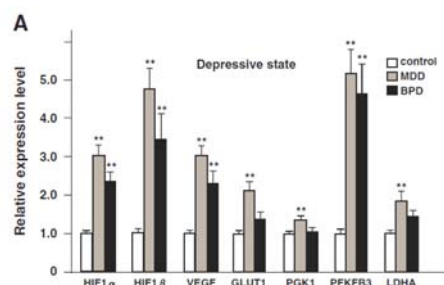


図4 うつ状態における mRNA の発現

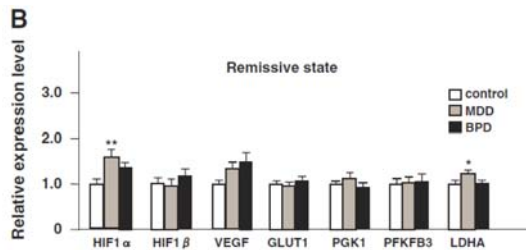


図5 寛解状態での mRNA の発現

頭部 MRIDTI 解析は、現在双極性障害患者 21 例、うつ病患者 31 例、健常者 65 例集積が完了し、現在解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Egashira K, Matsuo K, Nakashima M, Watanuki T, Harada K, Nakano M, Matsubara T, Takahashi K, Watanabe Y. Blunted brain activation in patients with schizophrenia in response to emotional cognitive inhibition: A functional near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 査読有, 162: 196-204, 2015. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.038
2. Nakano M, Matsuo K, Nakashima M, Matsubara T, Harada K, Egashira K, Masaki H, Takahashi K, Watanabe Y. Gray matter volume and rapid decision-making in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 査読有, Jan 3;48:51-6, 2014. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.011
3. Egashira K, Matsuo K, Mihara T, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, Matsubara T, Watanabe Y. Different and Shared Brain Volume Abnormalities in Late- and Early-Onset Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 査読有, 70(3):142-51, 2014. doi: 10.1159/000364827
4. Matsubara T, Matsuo K, Nakashima M, Nakano M, Harada K, Watanuki T, Egashira K, Watanabe Y. Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Neuroimage*, 査読有, Jan 15;85 Pt 1:489-97, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.098

5. Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Tochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, Ozaki N. Common variants at 1p36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Transl Psychiatry*, 査読有, Oct 21;4:e47, 2014. doi: 10.1038/tp.2014.110
6. Ishizuka Y, Shimizu H, Takagi E, Kato M, Yamagata H, Mikuni M, Shirao T: Histone deacetylase mediates the decrease in drebrin cluster density induced by amyloid beta oligomers. *Neurochem Int*, 査読有, 76:114-21, 2014. doi: 10.1016/j.neuint.2014.07.005.
7. Yasuda S, Yoshida M, Yamagata H, Iwanaga Y, Suenaga H, Ishikawa K, Nakano M, Okuyama S, Furukawa Y, Furukawa S, Ishikawa T: Imipramine Ameliorates Pain-related Negative Emotion via Induction of Brain-derived Neurotrophic Factor. *Cell Mol Neurobiol*, 査読有, 34(8):1199-208, 2014. doi: 10.1007/s10571-014-0097-y.
8. Ishikawa K, Yasuda S, Fukuhara K, Iwanaga Y, Ishikawa J, Yamagata H, Ono M, Kakeda T, Ishikawa T: 4-Methylcatechol Prevents Derangements of BDNF and trkB-related Signaling in Anterior Cingulate Cortex in Chronic Pain with Depression-like Behaviour. *NeuroReport*, 査読有, 25(4):226-32, 2014. doi: 10.1097/WNR.0000000000000072
9. Shibata T, Yamagata H, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Higuchi F, Abe N, Watanabe Y. The alteration of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes in mood disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 査読有, 32, 1199-1205, 2013. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.003
10. Nery FG, Hatch JP, Monkul ES, Matsuo K, Zunta-Soares GB, Bowden CL, Soares JC.

Trait Impulsivity Is Increased in Bipolar Disorder Patients with Comorbid Alcohol Use Disorders. *Psychopathology*, 査読有, 46(3):145-52, 2013. doi: 10.1159/000336730

11. Seleck S, Nicoletti M, Zunta-Soares GB, Hatch JP, Nery FG, Matsuo K, Sanches M, Soares JC. A longitudinal study of fronto-limbic brain structures in patients with bipolar I disorder during lithium treatment. *J Affect Disord*, 査読有, Sep 5;150(2):629-33, 2013. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.020
12. Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, Egashira K, Matsubara T, Watanabe Y. Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder. *Brain Res*, 査読有, Sep 14;1473:185-92, 2012, doi: 10.1016/j.brainres.2012.07.027

〔学会発表〕（計 14 件）

1. Harada K, Matsuo K, Nakashima M, Higuchi F, Higuchi N, Shibata T, Nakano M, Otsuki K, Watanuki T, Furukawa M, Yamagata H, Matsubara T, Matsunaga N, Watanabe Y: Reduced hippocampal gray-matter volumes in patients with late-life depression. Society of Biological Psychiatry 69th Annual Meeting, 2014.5.10, New York, USA
2. Matsubara T, Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, Watanuki T, Egashira K, Furukawa M, Matsunaga N, Watanabe Y: Morphometric abnormalities in unaffected first-degree relatives of mood disorders. Society of Biological Psychiatry 69th Annual Meeting, 2014.5.10, New York, USA
3. Hobara T, Uchida S, Higuchi F, Abe N, Shibata T, Yamagata H, Otsuki K, Watanabe Y: Induction of CaMKII β by HDAC inhibitors might be involved in structural plasticity and subsequent behavioral

responses to chronic stress. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.26, Kyoto International Conference Center, Kyoto

4. Yamagata H, Shibata T, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Higuchi F, Abe N, Watanabe Y: The role of noxa in depression-like behavior. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.26, Kyoto International Conference Center, Kyoto
5. Nakashima M, Matsuo K, Hashimoto A, Nakano M, Fujii Y, Watanuki T, Matsushige T, Matsubara T, Sugiyama S, Ichiyama T, Watanabe Y: A near-infrared spectroscopy study of brain hemodynamic response during a stop signal task in children with attention-deficit/hyper-activity disorder. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.24, Kyoto International Conference Center, Kyoto
6. Watanuki T, Matsuo K, Egashira K, Nakashima M, Nakano M, Harada K, Matsubara T, Takahashi K, Watanabe Y: Brain hemodynamic response during an emotional facial matching task in patients with schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.24, Kyoto International Conference Center, Kyoto
7. Harada K, Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, Egashira K, Watanuki T, Matsubara T, Furukawa M, Matsunaga N, Watanabe Y: Neural correlates of decision-making under uncertainty condition in patients with bipolar disorder. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.24, Kyoto International Conference Center, Kyoto
8. Matsubara T, Matsuo K, Nakashima M, Nakano M, Harada K, Watanuki T, Egashira K, Watanabe Y: Differential patterns of abnormal brain activation to emotional

- words in individuals with bipolar disorder and major depressive disorder in remission. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.24, Kyoto International Conference Center, Kyoto
9. Egashira K, Matsuo K, Nakashima M, Watanuki T, Harada K, Nakashima M, Matsubara T, Takahashi K, Watanabe Y: Blunted brain activation in schizophrenia during emotional no/no-go task using functional multi-channel near-infrared spectroscopy. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6.24, Kyoto International Conference Center, Kyoto
 10. Shibata T, Yamagata H, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Higuchi F, Abe N, Watanabe Y: The alteration of Hypoxia Inducible Factor 1(HIF1) gene expression in mood disorder patients. Neuroscience 2012, SfN's 42nd annual meeting, 2012.10.14, New Orleans, USA
 11. Yamagata H, Uchida S, Shibata T, Hobara T, Otsuki K, Watanabe Y: The role of Noxa in neural plasticity and major depression. Neuroscience 2012, SfN's 42nd annual meeting, 2012.10. 14, New Orleans, USA
 12. Hobara T, Uchida S, Yamagata H, Higuchi F, Abe N, Shibata T, Otsuki K, Watanabe Y: Molecular mechanisms of rapid antidepressant action by suberoylanilide hydroxamic acid. Neuroscience 2012, SfN's 42nd annual meeting, 2012.10.14, New Orleans, USA
 13. Nakashima M, Matsuo K, Nakano M, Egashira K, Watanuki T, Harada K, Matsubara T, Watanabe Y: Neural correlates with parental rearing and temperament in individuals with major depression. 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2012.6.12, Beijing, China
 14. Watanuki T, Matsuo K, Egashira K, Nakashima M, Nakano M, Matsubara T, Watanabe Y: Gender difference in the brain hemodynamic responded during on emotional Go/NoGo task. 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2012.6.12, Beijing, China
6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 松尾 幸治 (MATSUO, Koji)
 山口大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号：00292912
- (2) 研究分担者
 山形 弘隆 (YAMGATA, Hirotaka)
 山口大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：10549934
- 綿貫 俊夫 (WATANUKI, Toshio)
 山口大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：80610865
- 松原 敏郎 (MATSUBARA, Toshio)
 山口大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：60526896
- 内田 周作 (UCHIDA, Shusaku)
 山口大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：10403669
 (平成 27 年より)
- 大舩 孝治 (OTSUKI, Koji)
 山口大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：10535256
 (平成 26 年まで)