

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：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860981

研究課題名(和文) ドパミン神経伝達の観点から、難治性うつ病の生物学的基盤を fMRI を用いて検討する

研究課題名(英文) The fMRI study of reward system in the patient with major depressive disorder: Is the disturbance of the system a biological marker of treatment-resistant depression?

研究代表者

橋本 直樹 (Hashimoto, Naoki)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：40615895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000 円

研究成果の概要(和文)：初年度の1.5TMRI装置での検討では、健常者11名、未服薬大うつ病患者11名の検討で、患者群は健常者と比較して右腹側線条体の高額報酬に対する活動亢進が欠如していた。一方で、ストレス、気質等の特徴と腹側線条体の活動の相関は認めなかった。その後新規に導入された3TMRI装置での検討では、健常者で高報酬予告時の腹側線条体の有意な活動の亢進を確認した。また、健常者において腹側線条体の活動は、非喫煙者でより高値である他、TEMPSの不安器質と正、循環気質と負の相関を示した。今後、健常者、うつ病患者とも被験者数を増やし、腹側線条体機能とうつ病、難治性うつ病、ストレス、気質との関連を明らかにしていきたい。

研究成果の概要(英文)：We scanned eleven normal subjects and eleven patients with major depressive disorder (MDD) using 1.5T MRI. In this analysis, the activation of the ventral striatum at high reward condition in MDD patients was significantly lower than that in normal control. We did not find any significant relationship between activity of ventral striatum and stress events nor temperament. After exchange of MRI scanner, we scanned 81 normal control subjects and find a significant higher activation at high reward condition in ventral striatum comparing to activation at no reward condition. Furthermore, we find (1) no smoking history, (2) higher TEMPS_anxiety, and (3) lower TEMPS_cyclothymic predict higher activation of ventral striatum. Now we are increasing a number of the subjects of patients with major depression and examining the relationship between ventral striatum activation and treatment-resistant depression.

研究分野：認知神経科学

キーワード：うつ病 functional MRI 報酬系 報酬予測課題 難治性うつ病 ドパミン

1. 研究開始当初の背景

作用機序の異なる 2 種類以上の抗うつ薬によって改善が認められない大うつ病性障害 (以下、うつ病) は、難治性うつ病とよばれその治療法に注目が集まっている。当教室では、ドパミン作動薬が難治性うつ病に有効であることを報告し、難治性うつ病にドパミンが関与している可能性を指摘してきた。腹側線条体のドパミン神経系の活動をヒトで検討する方法として、報酬予測課題と呼ばれる fMRI 課題が確立している。我々は、ドパミン神経伝達が難治性うつ病の生物学的基盤に関与するかを検討する目的で、報酬予測課題による腹側線条体のドパミン活動の測定に着目した。

2. 研究の目的

報酬予測課題実施時の被験者の腹側線条体領域の活動を健常者とうつ病患者、および 2 種類以上の抗うつ薬に抵抗性である難治性うつ病患者で比較し、うつ病患者で健常者と比較して腹側線条体の活動に低下を認めるか、難治性うつ病患者で健常者およびうつ病患者と比較して腹側線条体の活動に低下を認めるか、腹側線条体の活動がうつ病との関連が確認されているストレス、気質、人口統計学的特徴と関連するか、を確認することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

報酬予測課題は、Knutson らが確立した方法に準ずる。課題は、1)報酬予告、2)遅延時間、3)標的提示、4)フィードバックからなり、報酬予告で得られる報酬 (金銭) があらかじめ予告され、遅延時間の後、標的が短時間提示される。標的が提示されている間にボタンを押せば成功であり、予告された報酬が得られる。ボタンを押さなければ報酬は得られない。報酬の獲得に成功したかどうかは、フィードバックで提示される。被験者には報酬に応じた謝金が支払われる。上記課題施行を fMRI 中で施行し、課題中の被験者の脳血流の変化を fMRI を用いて測定する。その後、解剖学的な関心領域を腹側線条体に設定して、同部の血流変化を T 値として数値化する。解析にあたっては、高報酬予告の際の血流と無報酬予告の際の血流の差を示す T 値を指標として、この数値をグループ間で比較するほか、別途取得した各被験者のストレス、気質、人口統計学的特徴との相関を検討する。

4. 研究成果

当初、うつ病患者の服薬前後の腹側線条体の活動の変化に着目していたため、平成 25 年度末までに、健常者 11 名 (女性 3 名) 未服薬の大うつ病患者 11 名 (女性 6 名) の撮像を行った。この検討では、反応時間および正答率には健常者とうつ病患者の間で差異は認めなかった。(反応時間の診断の主効果; $F=0.80, p=0.38$ 、正答率の診断の主効果;

$F=0.74, p=0.402$) 一方で、未服薬のうつ病患者は健常者と比較して右腹側線条体の活動が低下していた。また健常者では高報酬に対して腹側線条体がより強く活動するが、うつ病患者ではこのような活動の高まりが欠如していた。(図 1、右腹側線条体 T 値の診断と条件の交互作用; $F=5.953, p=0.03$) 一方で、ストレス、気質、人口統計学的特徴と腹側線条体の活動の相関は認められなかった。

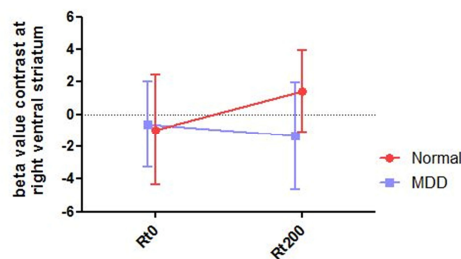
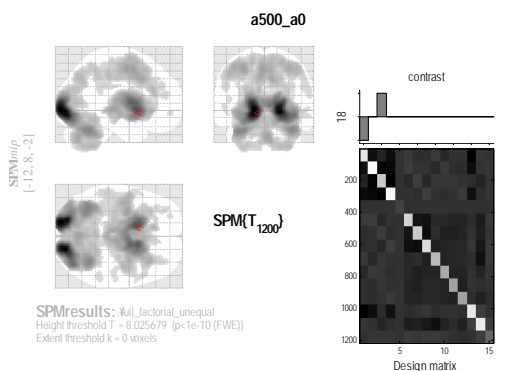


図 1 健常者 (Normal) とうつ病患者 (MDD) の右腹側線条体の活動の差

その後、平成 25 年度末から平成 26 年度始めにかけて、平成 25 年度分の撮像を行っていた当大学医歯学中央研究棟の 1.5T MRI 装置が老朽化にともない 3T MRI 装置と入れ替えとなった。平成 26 年度に新規 3T MRI 装置にて撮像した健常者 81 名での解析において、高報酬予告時の腹側線条体の有意な活動の亢進を確認した。(高報酬条件 vs 無報酬条件、voxelwise FWE $p < 10^{-10}$ において、MNI 座標 ($x=-12, y=8, z=-2$) に $Z=18.74$ のピークをもつ 382 ボクセル、図 2)

図 2 新規 3T MRI 装置での健常者 81 名の fMRI の結果 (高報酬条件-無報酬条件)



Statistics: search volume: image mask: Ventral_striatum-mni-sym.nii												
Set-level		cluster-level				peak-level				mm mm mm		
p	c	P_{FWECor}	q_{FWECor}	k_c	P_{FWECor}	q_{FWECor}	T	Z	P_{FWECor}	mm	mm	
0.000	4	0.000	0.000	382	0.000	0.000	18.74	Inf	0.000	-12	8	-2
		0.000	0.000	383	0.000	0.008	14.31	Inf	0.000	-18	2	-10
		0.000	0.047	9	0.047	0.000	18.26	Inf	0.000	12	10	-2
		0.000	0.047	9	0.047	0.000	10.95	Inf	0.000	12	-4	2

このうち質問紙を回収できた 63 名のデータについて、ストレス、気質、人口統計学的特徴を独立変数、高報酬予測時の腹側線条体の活動亢進 (高報酬条件-無報酬条件でのベータ値) を従属変数とした一般線形モデルを検

討した。気質の評価尺度である Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego auto questionnaire version (TEMPS) の(1)不安気質、(2)循環気質、および(3)発揚気質のサブスケール、ストレスイベントの評価尺度である Life Experiences Survey (LES)の(4)否定的成人期ライフイベント、小児思春期トラウマイベントの評価尺度である Child Abuse and Trauma Scale (CATS)の(5)総得点および(6)喫煙歴の6項目を含むモデルが Akaike's Information Criterion(AIC)=188.9 で最小であった。なお、説明変数を考慮しないヌルモデルの AIC は 211.8 であった。回帰式は以下のように推定された。

腹側線条体の活動

$$\begin{aligned} &= (-1.07803) + (-0.88061) \times \text{喫煙歴} \\ &+ (-0.11032) \times \text{LES 否定的イベント} \\ &+ (-0.01116) \times \text{CATS 総得点} \\ &+ (-2.70839) \times \text{TEMPS 循環} \\ &+ 1.15424 \times \text{TEMPS 発揚} \\ &+ 4.55253 \times \text{TEMPS 不安} \end{aligned}$$

このうち TEMPS の発揚気質、LES の否定的成人期ライフイベント、および CATS 総得点は回帰係数の信頼性が低かった。よって、(1)非喫煙、(2)TEMPS の不安気質の高値、および(3) TEMPS 循環気質の低値が、高報酬予測時の腹側線条体の活動亢進を予測すると判断した。

我々の過去の研究から、TEMPS の不安気質、循環気質は、健常者で診断閾値下の抑うつ症状と関連することが示されており、また健常者と大うつ病患者の比較では TEMPS の不安気質、循環気質は大うつ病患者で有意な特徴であった。このことから、我々のモデルで得られた結果は腹側線条体の活動と抑うつ症状の繋がりを間接的に示すものであると考えられる。また腹側線条体機能とうつ病、難治性うつ病、ストレス、気質との関連について、我々の過去の検討では小児思春期ストレス、発揚以外の4感情気質、否定的成人期ライフイベントは難治性うつ病で寛解群、健常対照群よりも有意に高値であったが、抑うつ症状の影響を考慮すると小児・思春期ストレス合計点とネグレクトのみが独立した難治性うつ病の説明変数であった。今回、我々の検討では、小児思春期ストレス合計点は当初腹側線条体の活動を説明する変数の一つであったが、回帰係数の信頼性が低く最終的なモデルには含まれなかった。しかし、今回の検討は健常者での検討であるので、うつ病患者を含めた検討では小児思春期ストレスと腹側線条体の活動性の関連性が高まる可能性も考えられる。

全体として、3T MRI装置を用いた健常者における報酬予測課題での腹側線条体活動の測定では、過去に我々が質問紙を用いて行ったストレス、気質、人口統計学的特徴と抑うつ症状の関連についての研究の結果と矛盾しない結果が得られている。我々は現在うつ病患者を対象とした撮像に着手しており、この結果から、ストレ

ス、気質、人口統計学的特徴、抑うつ症状、難治性うつ病と腹側線条体の活動性について新たな知見が得られるものと考えている。

【引用文献】

Nakai et al. J Affect Disord 158: 101-107, 2014.
Knutson et al. Neuroimage 12: 20-27;2000.

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 9件)

Hashimoto N, Toyomaki A, Honda M, et al., Long-term efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia who switched from other antipsychotics because of inadequate therapeutic response-a prospective open-label study. Ann Gen Psychiatry. (査読有) 2015,14(1),doi: 10.1186/s12991-014-0039-6.

Hashimoto N, Maeda T, Okubo R, et al. Simple pulmonary eosinophilia associated with clozapine treatment. J Clin Psychopharmacol. (査読有) 2015, 35(1), pp99-101. doi: 10.1097/JCP.0000000000000256.

Hashimoto N, Toyomaki A, Hirai M, et al., Absent activation in medial prefrontal cortex and temporoparietal junction but not superior temporal sulcus during the perception of biological motion in schizophrenia: a functional MRI study. Neuropsychiatr Dis Treat. (査読有) 2014,17(10), pp2221-2230. doi: 10.2147/NDT.S70074.

Kako Y, Ito K, Hashimoto N, et al., The relationship between insight and subjective experience in schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. (査読有) 2014, 29(10), pp1415-1422. doi:10.2147/NDT.S66121.

Ondera S, Aoyama H, Tha KK, Hashimoto N, Toyomaki A, Terae S, Shirato H. The value of 4-month neurocognitive function as an endpoint in brain metastases trials. J Neurooncol. (査読有) 2014,120(2), pp311-319., doi:10.1007/s11060-014-1550-y.

Fujii Y, Kitagawa N, Shimizu Y, Mitsui N, Toyomaki A, Hashimoto N, et al., Severity of generalized social anxiety disorder correlates with low executive

functioning. *Neurosci Lett.* (査読有)
2013, 543, pp 42-46.
doi:10.1016/j.neulet.2013.02.059.

Fujisawa D, Suzuki Y, Kato TA,
Hashimoto N, et al., Suicide
intervention skills among Japanese
medical residents. *Acad Psychiatry.* (査
読有) 2013, 37(6), pp402-407.,
doi:10.1176/appi.ap.10110154.

Shimizu Y, Kitagawa N, Mitsui N, Fujii
Y, Toyomaki A, Hashimoto N, et al.,
Neurocognitive impairments and quality
of life in unemployed patients with
remitted major depressive disorder.
Psychiatry Res. (査読有) 2013, 210(3),
pp913-918.,
doi:10.1016/j.psychres.2013.08.030.

Otsuka K, Suzuki Y, Fujisawa D, Kato TA,
Sato R, Aoyama-Uehara K, Hashimoto N, et
al., [The activities of Mental Health
First Aid-Japan Team]. *Seishin
Shinkeigaku Zasshi.* (査読無) 2013,
115(7), pp792-796. Review. Japanese.
PubMed PMID:24050023.

[学会発表](計 1件)

Naoki H, Atsuhito T, Tamaki M, et al.,
Difference of reward system activation
in patients with schizophrenia treated
with olanzapine, blonanserine, and
aripiprazole- 2nd report., Society for
Neuroscience Annual Meeting.,
11/09/2013~11/13/2013, San Diego, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 直樹 (HASHIMOTO, Naoki)
北海道大学・大学院医学研究科・客員研究
員
研究者番号：40615895