

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月23日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591519

研究課題名（和文） 抑うつに関与する脳腸神経ペプチドが気分障害患者の脳基盤異常に与える影響

研究課題名（英文） Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with mood disorders

研究代表者

松尾 幸治 (MATSUO KOJI)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00292912

研究成果の概要（和文）：大うつ病性障害患者と健常者では血漿アシル化グレリン濃度は有意差がなかった。大うつ病性障害群では、グレリン濃度は食欲低下の重症度と有意な正の相関を示した。グレリン濃度は腹側被蓋野灰白質体積と有意な負の相関を示し、大うつ病性障害患者は健常者と比しこの部位体積は有意に小さかった。これらの結果は、血漿アシル化グレリンは快楽／報酬系システムに関与し、大うつ病性障害の病態生理に関与しているかもしれないことを示唆している。

研究成果の概要（英文）：There was no significant difference in plasma acylated ghrelin level between patients with major depressive disorder (MDD) and healthy subjects. In the MDD group, ghrelin levels positively correlated with the severity of reduced appetite. Ghrelin levels negatively correlated with gray matter volume of the ventral tegmental area (VTA) in the total sample. The patients with MDD showed significantly smaller VTA gray matter volume compared to healthy subjects. Our findings suggest that plasma acylated ghrelin is associated with neural abnormalities of the pleasure/reward system and may be involved in the pathophysiology of MDD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：精神医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：うつ病、グレリン、MRI

1. 研究開始当初の背景

(1) 大うつ病性障害 (major depressive disorder, MDD) は罹患率が高く、2006年の世界保健機構の報告では、生活に支障を来す原因の上位に位置づけられているが、この疾

患の病態生理はよくわかっていない。アンヘドニア、喜びの喪失、気力低下はMDDの中心症状であり、エネルギー低下、食欲低下は身体機能低下を導き、医学的介入が必要になる。うつ病の動物モデルでは、アンヘドニア

はドパミン系に関連しており、報酬系の神経システムがうつ病の病態生理に関与していると言われている。

(2) ヒトの神経画像研究では、動機と摂食は共通の神経回路を有する。腹側被蓋野 (Ventral tegmental area; VTA)、前頭前野、前部帯状回、眼窩前頭皮質、視床下部、海馬、黒質 (Substantia nigra; SN) といった部位である。うつ病患者の神経画像のメタ解析では、同様の部位の体積減少が報告されている。

(3) グレリンは 28 のアミノ酸で構成される脳腸神経ペプチドである。グレリンは胃で産生され、全身を循環し、視床下部で食行動やエネルギー消費、成長ホルモンや記憶保持に関与している。グレリンは報酬系に重要な役割があり、動物実験のうつ病との関連が指摘されている。グレリンレセプターの mRNA 発現は腹側被蓋野、黒質、海馬、視床下部などでみられる。

(4) 気分障害患者の血漿グレリン濃度についての研究は少なく、結果も一致していない。うつ病患者と健常者では血漿グレリン濃度の違いがないという報告、抑うつ症状の改善とグレリン濃度の減少と関連するといった報告が見られるが、血漿グレリン濃度と脳体積の関連を調べた研究はわれわれが調べた限りでは見当たらない。

2. 研究の目的

この研究の目的は、MDD 患者の血漿アシル化グレリン濃度と脳体積異常との関連を調べることである。われわれは、MDD 患者において、血漿アシル化グレリン濃度は報酬や気分調整に関わる脳部位体積異常と関連するという仮説を立てた。

3. 研究の方法

(1) 24 人の MDD 患者と 24 人の健常者で研究を行った。この研究は山口大学医学部附属病院 Institutional Review Boards の承認を得ており、全ての参加者に研究前に文書を用いて十分な説明を行い、文書にて同意を得た。MDD 患者は、臨床的面接および構造面接 (Mental Illness Neuropsychiatric Interview; MINI) を用いて診断した。電気けいれん療法をうけたことがある、精神科併存診断を受けている、物質使用障害の現在および既往のあるものは除外した。健常者は MINI によりスクリーニング面接を受け、第 1, 2 親等に精神疾患、遺伝的神経疾患のあるものは除外した。全ての参加者はエジンバラ利き手評価で右利きだった。全ての患者は精神科的薬物療法を受けていた。すべての参加者は血液検査や問診を受け身体疾患について評価され、現在内分泌疾患がある、意識障害を伴う様な頭部外傷の既往、深刻な内科疾患のあるものは除外された。うつ状態は 21

項目 Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) で評価された。12 人の患者はうつ状態 (HDRS18 点以上) で、残りは寛解していた (HDRS8 点未満)。

(2) 血漿アシル化グレリン濃度、血糖、成長ホルモン、遊離脂肪酸、インスリン、総コレステロール、中性脂肪は早朝空腹時に測定された。アシル化グレリンは ELISA キットで測定された。

(3) 脳画像は、シーメンス 1.5T で測定された (field of view 256 mm; view matrix 256*256; slice thickness 1mm; repetition time 24 msec; echo time 5 msec; flip angle 40 degree)。前処理は、Matlab R2007b, 7.5.0 上で SPM8 の Diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra (DARTEL) ソフトを用いて解析された。Gaussian フィルター 8mm で平滑化を行った。

(4) 統計解析

①アシル化グレリンは年齢と性別を共変量にした共分散分析を用いて MDD 群と健常群の比較を行った。MDD 群内で、臨床指標とアシル化グレリン濃度の相関を年齢と性別を調整した部分相関係数を用いた。

②画像データについては、SPM8 を用いて、総サンプル数のアシル化グレリン濃度と相関する灰白質体積部位を求めた。関心領域を前部辺縁系、中脳辺縁系を構成する脳部位とした。有意な相関が出た関心領域の灰白質体積について、MDD 群と健常群の共分散分析を用いて比較した。また、SPM 上でアシル化グレリン濃度を共変量にした共分散分析法を用いて全脳レベルで 2 群間比較を行った。

4. 研究成果

(1) アシル化グレリン濃度は、MDD 群 (22.1 ± 15.0 fmol/ml) と健常群 (15.8 ± 12.2 fmol/ml) で有意差は認められなかった。MDD 群内でもうつ状態と寛解期で有意差は認められなかった。MDD 群で MADRS の食欲低下スコアとグレリン濃度は有意な正の相関を示した。そのほかの臨床指標とグレリン濃度は有意な相関はなかった。

(2) 全サンプルの全脳分析では、アシル化グレリン濃度は VTA 灰白質体積と有意な負の相関を示し、左海馬傍回と正の相関を示した。MDD 患者群は健常群と比しこの VTA 灰白質体積は有意に小さかった。海馬傍回体積は両群間で有意さはなかった。血漿アシル化グレリン濃度を調整した 2 群比較では、MDD 群は右 SN 灰白質体積が健常群より有意に小さかった。この SN 灰白質体積は HDRS の消化器症状スコアおよび MADRS の食欲低下と有意な負の相関を示した。

(3) 考察

①今回の研究で、われわれは、MDD 患者において、血漿アシル化グレリン濃度は食欲低下と中脳辺縁系を構成する部位体積の異常と関連していることを見いだした。

②グレリンは VTA の神経活動を直接影響を与え、VTA のドパミン細胞の活動性を亢進させ、中脳辺縁ドパミン細胞のシナプス結合を変化させる。グレリンを直接 VTA か側坐核の中脳辺縁ドパミンシステムに注入すると摂食行動の増加が見られるという。グレリンとうつ病との関係では、マウスの食餌制限をするとアシル化グレリンが増加し、不安およびうつ様行動との関連が見られ、グレリンを投与すると不安・うつ様行動が減少したという。

③動物実験ではうつ病とドパミン報酬系は重要な関連があると報告されている。MDD 患者においても VTA/SN における白質構造の異常が報告されている。こうした、先行研究から、今回の結果はグレリンと報酬系、うつ病とをつなげるものであり、うつ病の病態生理の一部を明らかにするものである。

④われわれは、また海馬傍回体積とアシル化グレリン濃度との関連を見いだした。MDD 群と健常群ではその体積差は見られなかった。グレリンは海馬神経産生に関与しているといわれている。うつ病患者において、悲観的思考中に海馬傍回の活動性が健常者より亢進していたという報告もある。また空腹時の味覚刺激は海馬傍回の賦活と関連したという。こうした先行研究を合わせると、今回の結果は海馬傍回は診断にかかわらず食行動に関与していることが示唆された。

⑤この研究にはいくつかの限界もある。サンプルサイズはあまり大きくなく、患者は服薬していたと言うことである。抗うつ薬投与された動物にグレリンを投与すると摂食行動が減少するが、抗うつ薬を投与しないと摂食行動は増加したという報告がある。痩せた MDD 患者に抗うつ薬を投与すると体重増加し血清グレリン濃度が増加したという報告もある。これらの研究は、抗うつ薬はグレリン濃度や活動性に影響を与えるということである。今回の研究はアシル化グレリン濃度や肥満度は、MDD 群と健常群で差はなく、イミプラミン換算量とアシル化グレリン濃度との相関は見られなかったが、抗うつ薬の影響がこの研究結果に影響を与えている可能性は除外できない。今後は未治療患者での検討が必要だろう。

⑥こうした限界はあるものの、これらの結果は、MDD 患者において血漿アシル化グレリン濃度は快楽報酬系の異常と関連しており、病態生理に関与していることが示唆される。

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 11 件)

- ① Nery FG, Matsuo K, Nicoletti MA, Monkul ES, Zunta-Soares GB, Hatch JP, Lafer B, Soares JC. Association between prior alcohol use disorders and decreased prefrontal gray matter volumes in bipolar I disorder patients. *Neuroscience Letters*. 2011 Oct 3;503(2):136-140, 査読有
- ② Higuchi F, Uchida S, Yamagata H, Otsuki K, Hobara T, Abe N, Shibata T, Watanabe Y. State-dependent changes in the expression of DNA methyltransferases in mood disorder patients. *J Psychiatr Res*. 2011 Oct;45(10):1295-1300, 査読有
- ③ Abe N, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Yamagata H, Higuchi F, Shibata T, Watanabe Y. Altered sirtuin deacetylase gene expression in patients with a mood disorder. *J Psychiatr Res*. 2011 Aug;45(8):1106-1112, 査読有
- ④ Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Fujimoto M, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, Abe N, Higuchi F, Shibata T, Hasegawa S, Kida S, Nakai A, Watanabe Y: Impaired hippocampal spinogenesis and neurogenesis and altered affective behavior in mice lacking heat shock factor 1. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 108(4): 1681-1686, 2011, 査読有
- ⑤ Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobara T, Suzuki T, Miyata N, Watanabe Y: Epigenetic status of *Gdnf* in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 69(2): 359-372, 2011, 査読有

- ⑥ Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Funato H, Hobara T, Otsuki K, Yamagata H, McEwen BS, Watanabe Y: Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents. *The Journal of Neuroscience* 30(45): 15007-15018, 2010, 査読有
- ⑦ Otsuki K, Uchida S, Wakabayashi Y, Matsubara T, Hobara T, Funato H, Watanabe Y: Aberrant REST-mediated transcriptional regulation in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 44(6): 378-384, 2010, 査読有
- ⑧ Hobara T, Uchida S, Otsuki K, Matsubara T, Funato H, Matsuo K, Suetsugi M, Watanabe Y: Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients. *Journal of Psychiatric Research* 44(5): 263-270, 2010, 査読有
- ⑨ Matsuo K, Nicoletti MA, Peluso MAM, Hatch JP, Nemoto K, Watanabe Y, Nery FG, Monkul ES, Zunta-Soares GB, Bowden CL, Soares JC: Anterior cingulate volumes associated with trait impulsivity in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 11(6): 628-636, 2009, 査読有
- ⑩ Matsuo K, Walss-Bass C, Nery FG, Nicoletti MA, Hatch JP, Frey BN, Monkul ES, Zunta-Soares GB, Bowden CL, Escamilla MA, Soares JC: Neuronal Correlates of Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Morphometric Abnormalities in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 34(8): 1904-1913, 2009, 査読有
- ⑪ Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto N, Hatch JP, Peluso MAM, Nery FG, Soares JC: A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Human Brain Mapping* 30(4): 1188-1195, 2009, 査読有
- [学会発表] (計 11 件)
- ① Nakano M, Matsuo K, Nakashima M, Egashira K, Matsubara T, Takahashi K, Watanabe Y: Neural Correlates of Trait Personality in Patients with Mood Disorders. 5th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders. 2012/3/16, Istanbul, Turkey
- ② Matsubara T, Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, Egashira K, Suetsugi M, Matsunaga N, Watanabe Y: The difference of morphometric abnormalities in unaffected first-degree relatives of bipolar and major depressive disorder. 5th biennial conference of ISBD, 2012/3/16, Istanbul, Turkey
- ③ Nakashima M, Matsuo K, Hashimoto A, Nakano M, Fujii Y, Egashira K, Matsushige T, Matsubara T, Ichiyama T, Watanabe Y: NIRS study of brain hemodynamic response during a stop signal task in children. 17th Annual Meeting of the Organization on Human Brain Mapping, 2011/6/19, Quebec City, Canada
- ④ Matsuo K, Nakano M, Egashira K, Nakashima M, Matsubara T, Watanabe Y: Association of Ghrelin Plasma Level and Morphometric Abnormality in Patients with Mood Disorders. 17th Annual Meeting of the Organization on Human Brain Mapping, 2011/6/17, Quebec City, Canada
- ⑤ Nakano M, Matsuo K, Nakashima M, Egashira K, Matsubara T, Furukawa M, Takahashi K, Nemoto K, Masaki H,

Matsunaga N, Watanabe Y: Neural correlates of motivational behavior with mesolimbic pathway in major depressive disorder. 17th Annual Meeting of Human Brain Mapping. 2011/6/17, Quebec City, Canada

- ⑥ 松尾幸治, 中野雅之, 中島麻美, 古林亜由美, 原久美子, 藤井優子, 橋本亜希子, 江頭一輝, 内田周作, 松原敏郎, 渡邊義文: 気分障害患者におけるグレリン濃度と脳形態異常との関連. 第33回日本生物学的精神医学会, 2011年5月22日, 東京 ホテルグランパシフィック LE DAIBA
- ⑦ Otsuki K, Uchida S, Yamagata H, Watanabe Y: Antidepressants increase GDNF gene transcription through the histone modifications by HDAC4. Neuroscience 2010, SfN's 40th annual meeting, 2010/11/13, San Diego, USA
- ⑧ Nakano M, Matsuo K, Nakashima M, Egashira K, Matsubara T, Furukawa M, Takahashi K, Nemoto K, Masaki H, Matsunaga N, Watanabe Y: Morphometric correlate of decision making under ambiguity and risk. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2010/6/9, Barcelona, Spain
- ⑨ Matsuo K, Kopecek M, Nicoletti MA, Hatch JP, Watanabe Y, Nery FG, Zunta-Soares GB, Soares JC: Front-limbic morphometric correlates of genetic risk for bipolar disorder. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2010/6/7, Barcelona, Spain
- ⑩ Matsuo K, Kopecec M, Nicoletti MA, Hatch JP, Watanabe Y, Nery FG, Zunta-Soares G, Soares JC: Fronto-limbic morphometric abnormalities signal genetic

risk for bipolar disorder. Neuroscience 2009, 2009/10/21, Chicago, USA

- ⑪ Otsuki K, Uchida S, Watanabe Y: Antidepressants increase transcriptional activity of GDNF gene via the histone modification. Neuroscience 2009, 2009/10/20, Chicago, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 幸治 (MATSUO KOJI)
山口大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00292912

(2) 研究分担者

松原 敏郎 (MATSUBARA TOSHIO)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：60526896

大舘 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