

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09839

研究課題名(和文) 気質から見た双極性障害の病態進展と治療反応性の予測

研究課題名(英文) Temperament and prediction of development and treatment responses of bipolar disorder

研究代表者

寺尾 岳 (TERAO, TAKESHI)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：80217413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：双極性障害患者のうち、循環気質高得点群は低得点群と発症年齢はほぼ一緒だが、年間あたりの抑うつエピソードが有意に多く、年間あたりの総気分エピソード数も有意に多かった。またn-back testをタスクとしてfMRIを撮像すると、0-back testにおいて脳幹部中脳付近に有意なクラスターを認めた。このクラスターは、循環気質高得点群の方が循環気質低得点群よりも、罹病期間が長くなるほど賦活の程度が小さくなるという交互作用を有した。0-back testにおけるこの交互作用は、循環気質の患者は双極性障害の罹病期間が長くなるほど中脳・縫線核のセロトニン機能が低下する病態を呈する可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：In bipolar patients, higher cyclothymic patients had similar age of onset but significantly more depressive episodes per year and total mood episodes per year in comparison with lower cyclothymic patients. Using fMRI with n-back test as a task, we found a significant cluster in the midbrain of brainstem corresponding to Raphe Nuclei which has serotonergic neurons. This cluster has a significantly inverse interaction with higher cyclothymic temperament scores and longer duration of bipolar disorder. These findings suggest that higher cyclothymic patients may have lower serotonergic function along with longer duration of bipolar disorder.

研究分野：双極性障害、うつ病、メンタルヘルス

キーワード：双極性障害 脳画像 薬物反応性

1. 研究開始当初の背景

申請者は、以前から双極性障害に関連する気質に関しての研究を行っており、平成 21 - 23 年度「双極スペクトラム概念の検証・再構築とうつ病への臨床応用」(基盤 C 代表)や平成 24 - 26 年度「双極スペクトラムと関連する気質の脳機能画像研究」(基盤研究 C 代表)を獲得した。

得られた主な所見を要約すると、発揚気質の人は光をたくさん浴びているが、これは明るいところを好む向日性と関連する一方で、日照量の多さによって発揚気質が維持・増進される可能性もある。逆に、循環気質の人は光をあまり浴びていない。機能画像の所見から、発揚気質の神経基盤には左下の眼窩前頭皮質が関連している可能性があり、循環気質の神経基盤には左舌状回が関連している可能性がある。他方、形態画像では循環気質や発揚気質の人はともに正中前頭皮質の増大が見られるので、これらの気質の神経基盤は、発揚気質では正中前頭皮質から左下の眼窩前頭皮質を含む神経回路が関与しており、循環気質では正中前頭皮質から左舌状回を含む神経回路が関与している可能性がある。

以上のように、これまで MRI を主な研究方法として、発揚気質や循環気質の生物学的基盤や神経基盤に関するエビデンスを蓄積してきたが、今後はさらに別の角度からも気質の神経基盤を探索するために、¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG)-PET を研究方法として活用したい。なお、申請者らは既に、健常者を対象に FDG-PET を用いた脳画像の撮像を行っている。この際に高照度光療法の装置を用い、光照射を行った群と行わなかった群に無作為に割付け、FDG の取り込み部位の比較を行っている。5 日間の光照射で、非照射群と比較して、神経新生が生じる嗅球で FDG の取り込みが増加する興味深い結果を確認している (Kohno et al, 2016)。

この FDG-PET を用いて、気質の神経基盤を探索するとともに、MRI 研究で得られた所見との整合性を確認していく。さらに、気質のみ疾患なしの状態 (健常者) から疾患の発症 (フレッシュな患者)、さらに再発の過程 (慢性の患者) において、気質の神経基盤がどのように他の脳部位に波及していくのか縦断的に明らかにしたい。

また、同じ双極性障害であっても発揚気質の患者はリチウムが効きやすく (Rybakowski et al, 2013)、循環気質の患者はラモトリギンが効きやすい (Manning et al, 2005) という報告がある。また、申請者らの研究では発揚気質や循環気質を有するうつ病患者にリチウムが効きやすく、選択的セロトニン再取り込み阻害薬は効きにくいことが示唆された。さらに、申請者らの研究では発揚気質や抑うつ気質の患者はアドヒアランスが良好であるが、焦燥気質の患者は不良であることが示唆された。他方、精神療法に対する反応性と双極性気質との関連についての報告は乏しい。そこで、

薬物療法のみならず精神療法すなわち認知行動療法や最近普及しつつあるマインドフルネス療法に関して、どのような気質が奏効しやすいか検討する。すなわち、気質と治療反応性の研究である。

2. 研究の目的

今回の研究においては、気質の神経基盤と推定される部位からどのように脳機能の変化が波及して双極性障害に至るのか、発症した後に再発が繰り返される患者ではどのように脳機能の変化が重症化していくのか、などを検討する。また、気質と治療反応性についても検討する。

3. 研究の方法

1) fMRI および FDG-PET による気質のみ疾患なしの状態 (健常者) から疾患の発症 (フレッシュな患者: 短期罹病群) さらに再発の過程 (慢性の患者: 長期罹病群) における脳画像の継時的変化の同定

2) 気質と治療反応性の関連

薬物療法のみならず精神療法すなわち認知行動療法やマインドフルネス療法に関して、どのような気質が奏効しやすいか検討する。

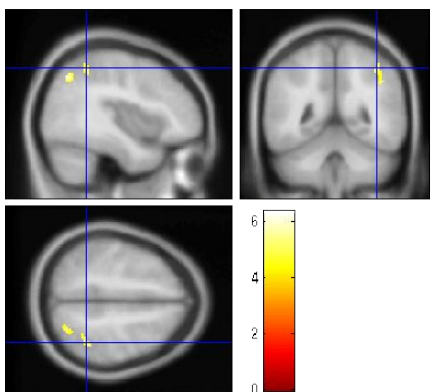
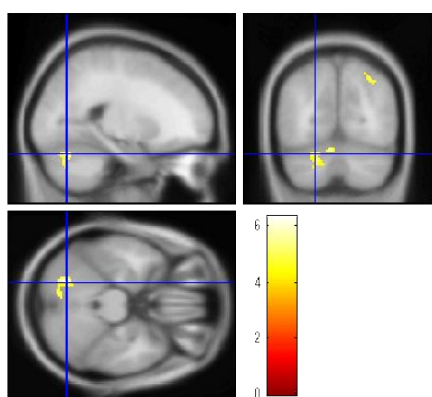
4. 研究成果

患者背景と n-back test の結果を以下の表に示す。

	BP (n=15)
年齢	42.8±11.2
性比 (男:女)	11:4
エピソード回数	7.5±3.8
うつ病	4.7±2.2
軽躁	1.8±2.2
躁	1.0±1.9
罹病期間	14.6±7.9
BP type (BP I:BP II)	6:9
HAM-D	6.8±5.1
YMRS	1.1±1.5
BDI	12.7±8.5
n-back 正答率 %	
0back	74.5±31.1
1back	62.7±31.3
2back	45.2±23.1
3back	43.0±22.7

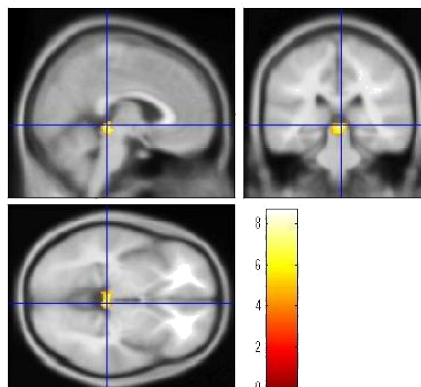
双極性障害患者のうち、循環気質高得点群は低得点群と発症年齢はほぼ一緒だが、年間あたりの抑うつエピソードが有意に多く、年間あたりの総気分エピソード数も有意に多かった。発揚気質高得点群は低得点群と比較して、発症年齢が遅い傾向があるが、年間あたり気分エピソード数に有意差はなかった。

さらに、fMRI で n-back task 施行中の脳賦活部位に関して、循環気質得点の高低の主効果、罹病期間の主効果、循環気質得点の高低と罹病期間の交互作用について、年齢と性別を共変量としてモデルに採用したところ、1-back, 2-back では有意なクラスターを認めなかったが、3-back test において循環気質得点の高低の主効果として左小脳と右下頭頂小葉に有意なクラスターを認めた。



また、0-back test において脳幹部中脳付近に有意なクラスターを認めた(下図参照)。このクラスターは、循環気質高得点群の方が循環気質低得点群よりも、罹病期間が長くなるほど賦活の程度が小さくなるという交互作用を有した。中脳付近には、セロトニン神経細胞が密集する縫線核が存在し、セロトニンが双極性障害の病態生理とかわっている可能性が大きいことや、先述したように循環気質高得点群は年間あたりの抑うつエピソードが有意に多いことを考慮すると、0-back test におけるこの交互作用は、循環気質の患者は、双

極性障害の罹病期間が長くなるほど中脳・縫線核のセロトニン機能が低下する病態を呈する可能性を示唆する(投稿準備中)。



なお、FDG-PET のデータ解析が遅れており、その結果をもとに発表や論文掲載を行う予定にしている。このため、現時点で発表論文はなく、作成中である。

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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺尾 岳 (TERAO, Takeshi)
大分大学・医学部精神神経医学講座・教授
研究者番号：80217413

(2) 研究分担者

白浜 正直 (SHIRAHAMA, Masanao)
大分大学・医学部精神神経医学講座・助教
研究者番号：80516097

児玉 健介 (KODAMA, Kensuke)
大分大学・医学部精神神経医学講座・客員
研究員
研究者番号：60398261

河野 健太郎 (KOHNO, Kentaro)
大分大学・医学部精神神経医学講座・客員
研究員
研究者番号：30555181

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

秦野 浩司 (HATANO, Koji)
大分大学・医学部精神神経医学講座・講師
研究者番号：30516092