

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19737

研究課題名(和文) 光療法は神経新生を促進するか? : FDG-PET研究

研究課題名(英文) Does light therapy induce neurogenesis?: FDG-PET study

研究代表者

河野 健太郎 (KOHNO, Kentaro)

大分大学・医学部・客員研究員

研究者番号：30555181

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究では、FDG-PETによる脳代謝の測定のみならず、MRIによる形態画像を用いて神経新生の直接的な指標になることを試みた。高照度光照射を行う群と低照度光照射を行う群に無作為に割り付け、FDG-PETやMRIを用いて両群間で比較した。その結果、FDG-PETでは、高照度光照射群でFDGの取り込みが右嗅球で有意に増加しており、これは5日間照射の時の結果と一致した。MRIによる形態画像では、右嗅球の体積も増加しており、この部分における神経新生の促進が推定された。今回の結果からは、4週間の高照度光照射によって右嗅球で神経新生の生じる可能性が示唆されたが、さらに被験者を蓄積する必要がある。

研究成果の概要(英文)：In the present study, not only FDG-PET but also MRI were used to measure morphological changes as well as metabolic changes to determine neurogenesis. Subjects were randomly assigned to bright light therapy and dim light therapy, both of which continued for 4 weeks. As a result, bright light therapy but not dim light therapy significantly increased volume and glucose uptake in the right olfactory bulb. The present findings suggest that bright light therapy for 4 weeks may induce neurogenesis in the right olfactory bulb.

研究分野：神経科学

キーワード：高照度光療法 神経新生 FDG-PET

1. 研究開始当初の背景

これまで、光の作用機序としては、メラトニン分泌を抑制しメラトニン生合成の概日リズムをシフトする可能性や気分の調節にかかわるモノアミンの概日リズムに影響する可能性などが指摘されてきた(Prasko, 2008)。最近では、3週間の高照度光療法が扁桃体や前頭前野の恐怖に対する反応を抑制することが示されている(Fisher et al, 2014)。しかしながら、いまだ十分には解明されていない。申請者は、「10,000 lux の高照度光を30分ずつ毎週5日間、4週間ほど成熟したラットに照射したところ、コントロールと比較して有意に 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU)で認識される細胞新生が海馬歯状回で増加した」(Kwon et al, 2013)という動物実験の報告に注目した。成人の神経新生は、海馬及び脳室下帯から嗅球で生じる(Lazarini & Lledo, 2011; Tepavcevic et al, 2011; Braun & Jessberger, 2014)ことが判明しており、嗅球摘出マウスはうつ病類似症状を示すためうつ病モデルとして用いられ(Carlini et al, 2012; Hendriksen et al, 2012)、抗うつ薬投与により改善する(Machado et al, 2012)ことも判明している。

そこで、申請者は予備的な研究として、5日間の高照度光療法が海馬や嗅球へ影響を及ぼすという仮説を立てて、光照射が健常者の脳に及ぼす影響を、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET にて撮像した脳機能画像を用いて検討した。もしも神経新生が促進されるなら、FDG の取り込みが促進されることが予測される。計 55 名の健常成人 (20 ~ 60 歳、31.0 ± 8.9 歳; 男性 37 名、女性 18 名、全員右利き) を対象に、Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) で全被験者の精神疾患を否定し、撮像直前の精神状態は、Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)、Young Mania Rating Scale (YMRS)、Beck Depression Inventory (BDI)を用いて評価した。被験者は無作為に、光照射を行う光照射群と、光照射を行わない対照群とに封筒法を用いて振り分けられた。光照射群は、高照度光照射器を用いた5日間の10,000Lux、30min (AM 7:50~AM 8:20)の光照射を受けた後、FDG-PET 撮像を行った。対照群は光照射を行わずに、FDG-PET 撮像のみを行った。5日間の環境光を actigram を装着し、全被験者で測定し、FDG-PET 撮像直前に全被験者で表在静脈より採血し、melatonin の値を測定した。本研究は大分大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得ており、被験者から書面で同意を得た。

仮説に従って、関心領域を両側の左右の嗅球と海馬に設定し、SPM8 を用いて small volume correction (SVC)を行ったところ、光照射群 vs. 非照射群で右嗅球では $p = 0.015$ と有意な peak を認めた(Kohno et al, Acta Psychiatrica Scandinavica, 2015)。

2. 研究の目的

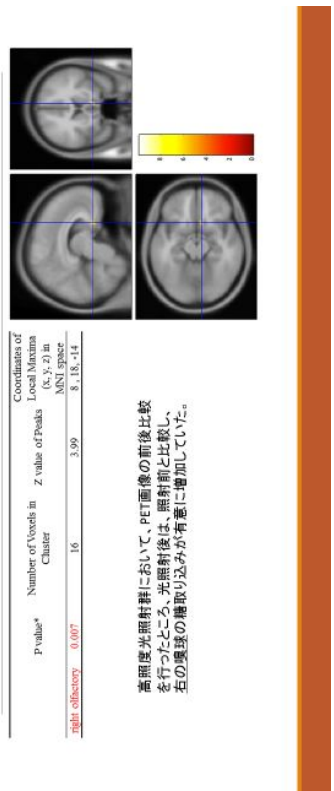
予備的研究では高照度光療法の期間が5日間と短かったためか、嗅球では有意な所見が見られたものの海馬では有意な所見は認めなかった。したがって、今回の研究では、4週間の光照射群を設定し、非照射群と比較して、海馬や他の脳部位に影響があるかどうかを明らかにすることを目的とした。FDG-PET による脳代謝の測定のみならず、MRI のよる形態画像を用いて神経新生の直接的な指標になることを試みた。

3. 研究の方法

本研究は、健常者に対して行う介入研究であり、研究デザインとしては、撮像前に高照度光照射装置を用いた高照度光照射を行う群(以下、光照射群)と低照度光照射を行う群に割り付ける無作為割り付け・対照比較研究を行った。具体的には、長期間(4週間)の高照度光療法を行う光照射群とまったく行わない非照射群へ健常者を無作為に割り付けし、高照度光の効果もFDG-PET やMRIを用いて両群間で比較した。具体的には、光照射群は高照度光照射器を用いて10,000Lux、30min (AM 7:50~AM 8:20)の光照射を毎週5日間、4週間受けた後、FDG-PET やMRI撮像を行った。本研究も大分大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得ており、被験者から書面で同意を得た。

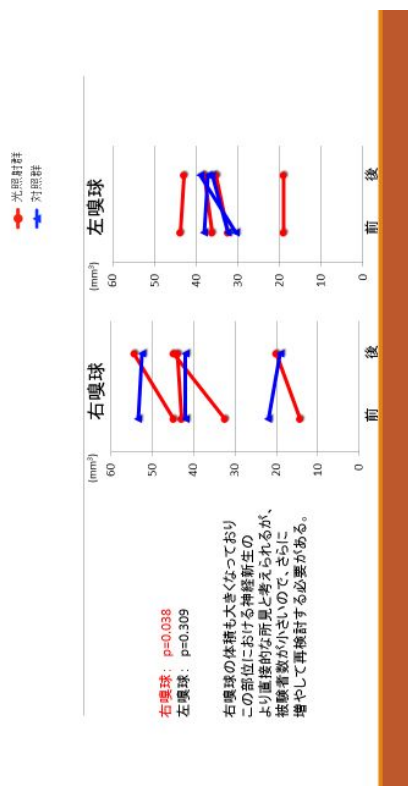


4. 研究成果
1) FDG-PET



FDG-PET では、4 週間後に高照度光照射群で FDG-PET の取り込みが有意に増加しており、これは5日間照射の時の結果と一致した。

2) MRI



MRI による形態画像では、右嗅球の体積も増加しており、この部分における神経新生の促進が推定された。

3) まとめ

今回の結果からは、4 週間の高照度光照射によって右嗅球で神経新生の生じる可能性が示唆されたが、さらに被験者を蓄積する必要がある。

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 1 件)

1. Kohno K, Terao T, Hatano K, Kodama K, Makino M, Mizokami Y, Kamei K, Sakai A, Shirahama M, Hirakawa H, Kashino G, Matsumoto S, Mori H, Ohashi K, Yano T. Postcomparison of [18F]-fluorodeoxyglucose uptake in the brain after short-term bright light exposure and no intervention. Acta Psychiatr Scand. 査読有 . 2016;134:65-72. DOI:10.1111/acps.12569

〔学会発表〕(計 1 件)

1. 河野 健太郎. 双極性障害と光の影響 . 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 .2016 年 11 月 17 日 ~ 18 日 . ホルトホール大分 (大分県・大分市)【口演】

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 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 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

河野 健太郎 (KOHNO, Kentaro)
大分大学・医学部・客員研究員
研究者番号：30555181

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()