

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：16101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07011

研究課題名(和文) うつ病の罹患経験によって増悪される脆弱性の脳病態の解明

研究課題名(英文) Altered neural basis of vulnerability in recurrent depression

研究代表者

山本 哲也 (Yamamoto, Tetsuya)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(社会総合科学域)・特任講師

研究者番号：60779396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病の罹患経験と関連する脳病態を明らかにするため、うつ病患者、およびうつ病寛解患者の認知課題実施時における脳活動をfMRIを用いて検討した。その結果、幸せ記憶や悲しみ記憶の想起時と、想起後の安静時において、うつ病患者は健常者に比べて、特異的な脳活動の賦活を示した。さらに、大うつ病エピソードを多く経験するほど、自己制御や感情生起に関連する脳領域クラスターにおいて、特異的な結合性が認められた。

研究成果の概要(英文)：To identify abnormal neural patterns related to the experience of a major depressive episode, we performed functional magnetic resonance imaging (fMRI) experiments using cognitive tasks in participants with depression and remission in depression. The patients with major depressive disorder showed specific brain activity during recall of happy/negative memories, compared to the healthy participants. Furthermore, the patients who had experienced multiple episodes showed distinctive functional connectivity patterns in (a) the cluster related to self/executive function and (b) the cluster related to the emotional system, compared to the patients who had experienced a single episode.

研究分野：臨床心理学

キーワード：抑うつ fMRI 機械学習 再発 感情 扁桃体 DLPFC 気分誘導

1. 研究開始当初の背景

うつ病の再発率は極めて高く、うつ病治療の最重要課題として再発防止への取り組みが急務である。従来の研究知見においては、「なぜうつ病を多く経験することで、再発率が劇的に増大するのか」という临床上重要な疑問についてはいまだ解明されていない。そのため、うつ病を経験することで、うつ病の再発をもたらす脆弱性が形成・増悪されていることが推測され、うつ病患者が示す脆弱性の病態理解が必要不可欠であると考えられる。

脆弱性の病態をとらえることが期待される指標として、機能的磁気共鳴画像法（以下、fMRI）に基づく脳の機能的結合性 (Functional Connectivity) が挙げられる。機能的結合性は、安静時や、認知活動の遂行時における脳領域間の継時的活動変化の相関関係を示す。統合失調症をはじめ、従来は検討が困難であった精神疾患の脳機能異常を検出できる可能性が多くの研究で指摘されている。そのため、機能的結合性に基づく脳活動を検討することで、再発に関わる脆弱性の脳病態理解につながる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) うつ病患者において、脆弱性を顕在化させる感情処理課題を実施し、うつ病患者の特異的な脳活動を明らかにする

(2) うつ病寛解患者において、うつ病の発症数と関連した脆弱性の神経基盤となる機能的結合性を明らかにする

3. 研究の方法

(1) 感情処理時におけるうつ病患者の機能的結合性の検討

うつ病の再発をもたらす脆弱性に関連した神経基盤を解明するため、fMRIを用いて、幸せ気分と悲しみ気分喚起時におけるうつ病患者の脳活動の検討を行った。

具体的には、うつ病患者と健常者に対して、抑うつに関連する脳活動を惹起することが確認されている気分誘導課題 (Mood Induction Task) を実施し、課題実施中の脳内の賦活部位と、脳領域間の機能的結合性の解析を行った。本研究で用いられた気分誘導課題は著者らのグループによって作成された課題であり、情動価を伴う記憶を想起させることで、特定の気分状態を効果的に誘導可能であることが実証されている (Yamamoto et al., 2017)。

(2) うつ病の再発数と関連する機能的結合性の特異的クラスターの検討

うつ病の罹患経験と関連する脳病態を明らかにするため、認知課題実施時におけるうつ病寛解患者の脳活動を、fMRIを用いて検討した。

具体的には、うつ病の脆弱性を検出できる

ことが確認されている自己関連付け課題 (Personal Relevance Rating Task) を実施し、課題実施中の脳領域の賦活量と、脳領域間の機能的結合性、および安静時機能的結合性 (Resting State Functional Connectivity) の解析を行った。

4. 研究成果

(1) うつ病患者の特異的な感情処理をもたらす機能的結合性の可視化

幸せ記憶や悲しみ記憶の想起時と、想起後の安静時において、うつ病患者は健常者に比べて、特異的な脳活動の賦活を示した (図1, 図2)。さらに、うつ病の発症回数が多いほど、幸せ記憶の想起困難や、幸せ気分の持続困難といった行動傾向が示された。そのため、これらの結果はうつ病に特異的な病態の神経基盤と密接に関連する可能性が示唆された。また、気分の変化をもたらす脳活動を検討するため、機能的結合性の時系列的变化に焦点をあてた解析に着手しており、今後の研究報告につながりうる予備の結果が得られた。

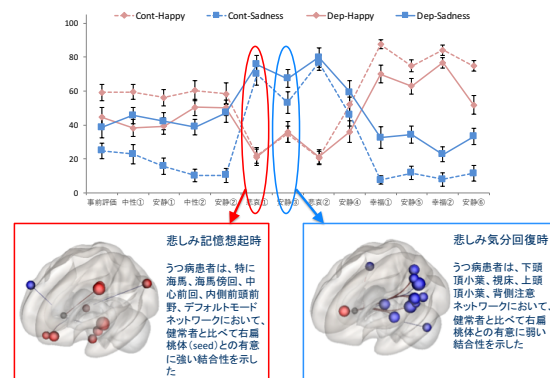


図1. 悲しみ記憶想起時と想起後（回復時）におけるうつ病患者に特異的なネットワーク

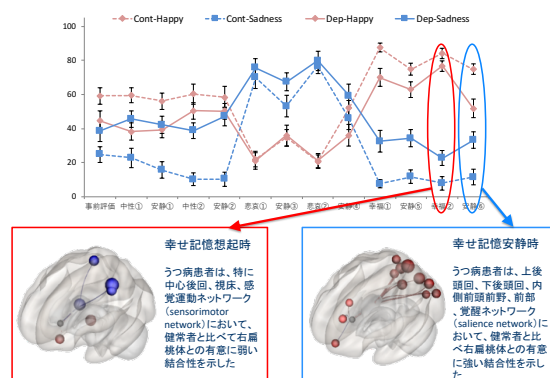


図2. 幸せ記憶想起時と想起後（安静時）におけるうつ病患者に特異的なネットワーク

(2) うつ病の発症回数を分類可能な機能的結合性の特異的クラスターの可視化

人工知能技術の一種であるベイズ共クラス

タリング解析 (Nonparametric Bayesian Co-clustering Ensembles) の結果, 大うつ病エピソードを多く経験するほど, ①DLPFCをはじめとした自己制御に関連する脳領域クラスターと, ②扁桃体をはじめとした情動系に関連する脳領域クラスターにおいて, 特異的な結合性が認められた。大うつ病エピソードの経験回数は, うつ病の再発率と密接に関連することから, この結果はうつ病再発をもたらす残遺的な脆弱性を示すものとしてとらえられる。加えて, 寛解後においても患者の脳病態はさまざまであり, 患者にあわせた個別的な介入方法の選択が重要であることを示唆している。

以上のことから, 本研究課題を遂行することによって, うつ病の罹患経験が増悪する脆弱性の神経基盤や, その病態に焦点を当てた介入方法について, 一定の示唆が得られたと考えられる。

<引用文献>

Yamamoto T, Toki S, Siegle GJ, Takamura M, Takaishi Y, Yoshimura S, Okada G, Matsumoto T, Nakao T, Muranaka H, Kaseda Y, Murakami T, Okamoto Y, & Yamawaki S. Increased amygdala reactivity following early life stress: A potential resilience enhancer role. *BMC Psychiatry* 17, 2017, 1-11.

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6件)

- ① 山本哲也, 神経認知療法-神経科学は認知行動療法を増強する-, 認知療法研究, 査読無, 11(1), 2018, 13-22
- ② 山本哲也, 臨床応用を学ぶ-神経認知療法・神経行動療法, 臨床心理学, 査読無, 18(1), 2018, 45-47
- ③ Takamura M, Okamoto Y, Okada G, Toki S, Yamamoto T, Ichikawa N, Mori A, Minagawa H, Takaishi Y, Fujii Y, Kaichi Y, Akiyama Y, Awai K, Yamawaki S, Patients with major depressive disorder exhibit reduced reward size coding in the striatum. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 79, 2017, 317-323. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.006. 査読有
- ④ 山本哲也, ニューロイメージングを用いたうつ病の可視化と神経行動的介入方法の有用性, 脳循環代謝, 査読無, 28(2), 2017, 291-295
- ⑤ Yamamoto T, Toki S, Siegle GJ,

Takamura M, Takaishi Y, Yoshimura S, Okada G, Matsumoto T, Nakao T, Muranaka H, Kaseda Y, Murakami T, Okamoto Y, & Yamawaki S. Increased amygdala reactivity following early life stress: A potential resilience enhancer role. *BMC Psychiatry*, 17, 2017, 1-11. doi: 10.1186/s12888-017-1201-x. 査読有

- ⑥ Takamura M, Okamoto Y, Okada G, Toki S, Yamamoto T, Yamamoto O, Jitsuiki H, Yokota N, Tamura T, Kurata A, Kaichi Y, Akiyama Y, Awai K, Yamawaki S. Disrupted Brain Activation and Deactivation Pattern during Semantic Verbal Fluency Task in Patients with Major Depression. *Neuropsychobiology*, 74(2), 2016, 69-77. doi: 10.1159/000453399. 査読有

[学会発表] (計10件)

- ① 山本哲也, 科学技術は認知行動療法を拡張する, 日本認知・行動療法学会第43回大会, 小講演, 2017
- ② 山本哲也, 認知神経科学に基づく精神疾患の脳病態解明と介入方法の創出, 日本心理学会第81回大会, 公募シンポジウム「記憶心理学と臨床心理学のコラボレーション(7): 臨床的問題の記憶心理学的理解と介入に向けて」, 2017
- ③ 山本哲也, メンタルヘルスの理解と保持増進に寄与する脳科学, 日本健康心理学会第30回記念大会, 研究推進委員会企画講演, 2017 (招待講演)
- ④ 山本哲也, メンタルヘルス対策に役立つ脳科学研究, 早稲田大学人間総合研究センターシンポジウム, 基調講演, 2017 (招待講演)
- ⑤ 山本哲也, 吉本潤一郎, 人工知能とライフログの活用はライフスタイルを可視化する, 日本心理学会第81回大会, ポスター発表, 377, 2017
- ⑥ 山本哲也, 吉本潤一郎, 人工知能とライフログを活用したQOL向上のための行動変容法, 日本健康心理学会第30回記念大会, ポスター発表, 126, 2017
- ⑦ 山本哲也, 日々の心理臨床実践に活かす神経認知的アプローチ, 徳島県臨床心理研修会, 講師, 2017 (招待講演)
- ⑧ Yamamoto T. Recent advances in understanding depression: multimodality approaches from the perspective of neuroimaging, epigenetics and machine learning, 31st International Congress of Psychology, Contributed Symposium, 2016
- ⑨ 山本哲也, ニューロイメージングを用いたうつ病の可視化と神経行動的介入方法の有用性, 第59回日本脳循環代謝学

会学術集会，大会企画シンポジウム，
2016（招待講演）

- ⑩ 山本哲也，認知行動療法における神経科学的知見の応用可能性，日本認知・行動療法学会第42回大会，大会企画シンポジウム，2016（招待講演）

〔図書〕（計1件）

- ① 山本哲也，ミネルヴァ書房，絶対役立つ臨床心理学（分担執筆，範囲：第9章「認知行動療法－エビデンスにもとづくアプローチ」），2016，264（pp. 149-162）.

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

なし

○取得状況（計0件）

なし

〔その他〕

ホームページ等

https://researchmap.jp/tetsuya_yamamoto/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 哲也 (YAMAMOTO, Tetsuya)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部
社会総合科学域・特任講師

研究者番号：60779396

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

吉本 潤一郎 (YOSHIMOTO, Junichiro)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授

研究者番号：10403346

(4) 研究協力者

シーグル・グレッグ (Siegle, Greg J.)

高村 真広 (TAKAMURA, Masahiro)