

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25年 5月31日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2012

課題番号：20591378

研究課題名（和文）：うつ病薬物治療の最適化の為に画像等検査バッテリーの確立とその有効性の前方視的研究

研究課題名（英文）：Establishing a neuroimaging-based biomarker that aids optimal diagnosis and treatment of mood disorder

研究代表者

八幡 憲明（YAHATA NORIAKI）

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：70409150

研究成果の概要（和文）：

本研究ではうつ病患者に対し、個人ベースでの治療計画の最適化に役立つような、MRIによる画像検査を主体とする検査プロトコルの確立を目指した。与えられた場面における適応的または非適応的な行動が文章呈示され、それが自分に当てはまるか否かを判断する「自己参照課題」が開発された。これを用いると、適応的行動に関する選択の時、うつ病患者群の内側前頭前皮質における脳活動は健常対照群より亢進し、Hamilton うつ尺度とは正に相関することが示された。また、健常対照群では非適応的行動に関する選択の時、内側前頭前皮質の別の部位での活動性が患者群より亢進し、性格傾向の一つである危険回避傾向との相関が認められた。本研究で開発された当該課題は、うつ病の状態（state）ないし同病への罹りやすさ（trait）の両者を反映し、患者の状態を神経ネットワークレベルで理解できることから、治療計画を検討する上での一助となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We aimed to establish a neuroimaging-based biomarker for depression that may help optimizing the treatment of this disorder on an individual basis. We focused on the self-reference task, for which the participants judged whether visually-presented sentences describing adaptive or non-adaptive behaviors in given situations are applicable to the participants themselves. We found that the activity in the medial prefrontal cortex (MPFC) was higher for the patient group when they made judgments on adaptive behaviors, correlating positively with the Hamilton depressive rating scale. We also found that the activity in the MPFC was higher for the healthy control group during their judgments on non-adaptive behaviors, correlating positively with the harm avoidance score in the Temperament and Character Inventory. Collectively, it is suggested that the self-reference task may be a useful state-trait biomarker of mood disorder at the neural network level that may aid diagnosing and determining the kind of treatments for the patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：精神神経薬理学、脳神経画像解析学

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：①脳・神経、②脳神経疾患、③薬理学、④ストレス、⑤精神医学

1. 研究開始当初の背景

わが国における年間自殺者数は平成 10 年以降・30,000 人前後で推移しており、自殺前の精神症状として抑うつ状態の占める割合の多いことが指摘されている。また、うつ病の生涯有病率は 10~20%と推定され、その病態解明や効果的な治療法の確立を目指した研究は社会的要請が極めて高い。

近年のうつ病治療は Evidence-Based Medicine の理念に基づいた治療アルゴリズム形式が定着してきている。通常、大うつ病に対しては、第 1 選択薬として選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が使用されるが、十分量・十分期間服用しても 30~40%の患者には十分な治療効果が現れないとの報告がある。この場合、他の抗うつ薬への変更、炭酸リチウムなどの増強剤の付加、電気けいれん療法などの導入といった変更が行われるが、個々の患者に対してどの治療法が最大限の効果を示すか、治療中断をもたらす副作用の出現をいかに最小に抑えるかなどについて、客観的に予測する手段はない。また治療が奏功した場合でも、服薬の中断により高率で再発・再燃が起こる。この持続・維持薬物療法にもアルゴリズムは存在し一定の効果をみせているが、個々の患者に対して適用できる客観的な判断基準は存在しない。すなわち、精神科医療においてもオーダーメイド医療の観点からは、個々の患者に最も適した急性期・維持期治療を見出すため、薬物治療効果の予測や回復の判定における客観的な指標の確立が求められている。

うつ病の治療計画を患者ごとに最適化する為には、患者の病状を定量的かつ客観的な指標によって把握する手段が必要であり、この観点から機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) や陽電子放射断層撮影法 (PET) による画像診断は、薬物治療効果の予測を行う上で有用である可能性が高い。例えば先行研究では、薬物治療開始前の患者に実施した MRI 検査 (T1 強調画像に基づく前部帯状回の体積測定・表情認知に関する fMRI 実験) の結果と、使用薬物への実際の反応性との間に相関関係が成立したという報告も行われている。このように画像診断から患者の薬物治療反応性を予測する研究は現時点では極めて限定的であるが、予測に有用な指標の探索や、多くの患者を対象とした実証研究は、うつ病における薬物治療の効率向上に重要な貢献をもたらすものと期待できる。

この先駆的な試みとして研究代表者は、抗うつ薬の脳内動態を評価する fMRI 研究を行ってきた。これは一般に薬理的 fMRI と呼ばれる研究手法で、中枢神経薬を単回服用した実験参加者が、認知課題を遂行している間の脳機能を fMRI で撮影し、特定の神経伝達

物質と認知機能との関係を客観的に検討するものである。我々は、SSRI (フルボキサミン) を単回投与した場合でも、情動発現や注意機能の神経基盤である大脳辺縁系・基底核の多くの部位で活動の低下を認め、それらを top-down 制御する前頭葉 (内側) の活動はむしろ亢進することを見出した。通常、治療効果が現れるのに数週間要する SSRI であるが、薬理的 fMRI 研究により、単回服用でも脳活動の変化が検出可能であること、その部位ごとの変化の仕方は、気分障害の神経基盤モデルで想定されている脳の機能異常 (辺縁系・基底核の活動亢進および前頭葉の活動低下) を正常状態に回復させるという SSRI の作用機序を矛盾なく説明する点において重要な所見と考えられた。この時、fMRI の信号パターンを通して SSRI の反応性に個人差も認められ、薬理的 fMRI のような画像研究のアプローチにより、薬物に対する反応性予測が個人ベースで可能になることを示唆された。

2. 研究の目的

以上の経緯から本研究ではうつ病患者に対し、個人ベースでの治療計画の最適化に役立つような、MRI による画像検査を主体とした検査プロトコルの確立を目指した。病態を表す指標として、患者本人のうつ病の状態を反映する state-dependent な指標と、うつ病への罹りやすさを示す trait-dependent な指標があることが知られている。そこで各々の指標につき、先行研究で汎用性が確立されている心理タスクを参考に fMRI 用認知課題を作成し、その妥当性を少数の健常者で検討した後、より多数の被験者群で臨床的有効性の検討を行った。

3. 研究の方法

本研究は、実施機関における研究倫理審査委員会の審査と承認を得た上で、以下のよう

(1) 課題開発

○State-dependent な認知課題の開発：うつ病に伴って障害される認知機能 (情動・注意・記憶等) を fMRI で検査できる課題 (情動図版課題、Nバック作動性記憶課題、暗算課題など) を作成した。

○Trait-dependent な認知課題の開発：従来、自閉症等の研究で用いられてきた心の理論 (Theory of Mind) に関する心理検査をうつ病患者に実施したところ、寛解状態にあっても健常者との間で反応性が異なるとの報告がある (e.g. Inoue et al. 2004)。そこで本研究では、これに関連する課題として「自己参照課

題」を開発し、うつ病への trait を計測する指標とした。同課題は、特定の場面において取られる適応的ないし非適応的な行動が文章によって呈示され、それが自分自身にも起こりうるか (SELF 条件)、そのような行動を取る者は他にも存在しうるか (OTHER 条件) を被験者が判定するものである。

(2) MRI データ収集・解析

(1)で開発された認知課題を遂行する被験者の脳活動は、Philips Intera Achieva Nova (1.5T) 装置によって記録された。また、被験者の脳に器質的異常がないことを確認するために、T1 強調・脳構造画像が撮像された。得られた BOLD 信号データの下処理と解析は Statistical Parametric Mapping (SPM) software を用いて実行された。

4. 研究成果

3(1)項で開発された各認知課題の有効性を、それぞれ少数の健常ボランティアを対象に実施した結果から、これを患者群に適用した場合に想定される心理的・身体的な負担 (課題の難易度、実施に要する時間など) や、うつ病病態との関連性などを総合的に検討した所、「自己参照課題」が本研究を遂行する上で最も適切な認知課題と判断された。

そこで、さらに多数の被験者として、成人・うつ病患者群 (N=17) ならびに健常対照群 (N=32) に対して同課題を実施したところ、以下のような主要所見が得られた：

(1) 非適応的な行動に関する自己参照を行う時、内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex) における脳活動は、健常群において顕著であった。適応的な行動に関する自己参照を行う時、同部位の賦活はむしろ患者群の方で亢進していた (図 1)。

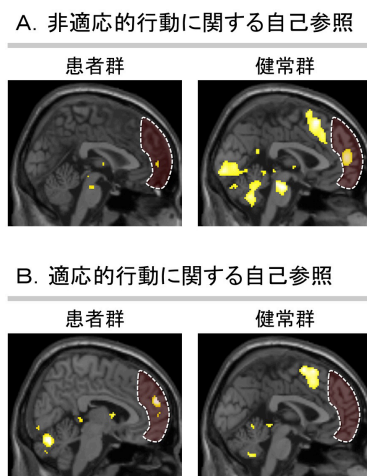


図 1 自己参照課題遂行時の脳活動

(2) 患者群においては適応的な行動に関する自己参照を行う時、内側前頭前皮質の賦活はハミルトンうつ尺度との間で正の相関関係を示した (図 2)。

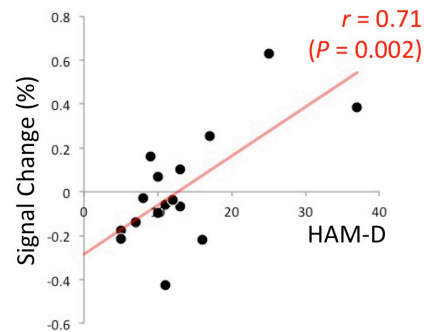


図 2 脳活動とうつ尺度との相関関係

(3) 健常群においては、非適応的な行動に関する自己参照を行う時、内側前頭前皮質の賦活と Temperament and Character Inventory (Cloninger et al. 1993) の下位項目である危険回避傾向 (harm avoidance) スコアとの間に正の相関関係が見いだされた ($P < 0.005$)。危険回避傾向は、うつ病患者においても高値を示すことが過去に報告されている。

結 論

本研究を通して検討されたさまざまな認知課題のうち、自己参照課題では、内側前頭前皮質の賦活程度がうつ尺度とも、同病に関連した性格傾向とも相関し、うつ病の state マーカーとしても trait マーカーとしても有用であることが示された。このような指標を用いることで、うつ病患者の状態を神経ネットワークレベルで把握し、個人ベースでの治療計画の最適化に役立つ可能性が示唆された。

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 13 件)

① Koike, S., Takano, Y., Iwashiro, N., Satomura, Y., Suga, M., Nagai, T., Natsubori, T., Tada, M., Nishimura, Y., Yamasaki, S., Takizawa, R., Yahata, N., Araki, T., Yamasue, H. & Kasai, K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. Schizophr Res. 143(1), 116-24 (2013). DOI:10.1016/j.schres.2012.11.012. 査読有

② Aoki, Y., Abe, O., Yahata, N., Kuwabara, H., Natsubori, T., Iwashiro, N., Takano, Y., Inoue,

H., Kawakubo, Y., Gono, W., Sasaki, H., Murakami, M., Katsura, M., Nippashi, Y., Takao, H., Kunimatsu, A., Matsuzaki, H., Tsuchiya, K. J., Kato, N., Kasai, K. & Yamasue, H. Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2, e178. (2013). DOI:10.1038/tp.2012.108. 査読有

③Iwashiro, N., Suga, M., Takano, Y., Inoue, H., Natsubori, T., Satomura, Y., Koike, S., Yahata, N., Murakami, M., Katsura, M., Gono, W., Sasaki, H., Takao, H., Abe, O., Kasai, K. & Yamasue, H. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res*. 137(1-3), 124-31 (2012). DOI:10.1016/j.schres.2012.02.024. 査読有

④八幡憲明, 笠井清登, 岩坪威. ヒト脳画像データベースの構築と統合. *細胞工学* 31(4), 486-489 (2012). 査読無

⑤Kunishige, T., Omori, A., Tateno, A., Yahata, N. & Hori, J. Cortical blindness caused by hypoxemia following an asthma attack. *Jpn J Ophthalmol*. 55(5), 588-590 (2011). DOI: 10.1007/s10384-011-0058-7. 査読有

⑥Marutani, T., Yahata, N., Ikeda, Y., Ito, T., Yamamoto, M., Matsuura, M., Okubo, Y., Matsushima, E., Suzuki, H. & Matsuda, T. Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 65, 191-198 (2011). DOI:10.1111/j.1440-1819.2011.02189.x. 査読有

⑦Yamasaki, S., Yamasue, H., Abe, O., Suga, M., Yamada, H., Inoue, H., Kuwabara, H., Kawakubo, Y., Yahata, N., Aoki, S., Kano, Y., Kato, N. & Kasai, K. Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 68, 1141-1147 (2010). DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.07.012. 査読有

⑧Ikeda, Y., Yahata, N., Takahashi, H., Koeda, M., Asai, H., Okubo, Y. & Suzuki, H. Auditory load-dependent cerebral activation during the diotic listening task: an fMRI study. *Neurosci Res*. 67, 65-71 (2010). DOI: 10.1016/j.neures.2010.02.006. 査読有

⑨高野洋輔, 小池進介, 八幡憲明, 笠井清登.

統合失調症の進行性脳病態仮説. *医学のあゆみ* 231(10), 1034-1039 (2009). 査読無

⑩八幡憲明, 根本清貴, 山下典生. 精神疾患の脳画像データベース構築へ向けて - 研究資産としての脳画像. *医学のあゆみ* 231(10), 991-995 (2009). 査読無

⑪福田正人, 八幡憲明, 須田真史, 滝沢龍, 亀山正樹. 精神療法・心理社会療法の脳基盤 - 言語による脳機能の自己制御. *精神科治療学* (増刊号) 24, 20-23 (2009). 査読無

⑫Takahashi, H., Kato, M., Matsuura, M., Koeda, M., Yahata, N., Suhara, T. & Okubo, Y. Neural correlates of human virtue judgment. *Cereb Cortex* 18, 1886-1891 (2008). DOI: 10.1093/cercor/bhm214. 査読有

⑬Takahashi, H., Matsuura, M., Koeda, M., Yahata, N., Suhara, T., Kato, M. & Okubo, Y. Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy. *Cereb Cortex* 18, 898-903 (2008). DOI: 10.1093/cercor/bhm120. 査読有

[学会発表] (計 16 件)

① Yahata, N., Yamasue, H., Takano, Y., Kawakubo, Y., Inoue, H., Iwashiro, N., Natsubori, T., Aoki, Y., Takao, H., Gono, W., Sasaki, H., Katsura, M., Murakami, M., Kunimatsu, A., Abe, O. & Kiyoto Kasai. Investigating neural mechanisms that interface between self and others: An fMRI study on the theory of mind and empathy. *Neuroscience 2011*. Society for Neuroscience. November 16, 2011 (Washington DC, USA).

② Yahata, N. Understanding attention-deficit hyperactivity disorder through the reward system. *Neuro2011* 第 34 回日本神経科学大会. 平成 23 年 9 月 16 日 (横浜).

③八幡憲明. 報酬系を通じた注意欠如多動性障害の病態理解: fMRI 研究. シンポジウム 8・神経経済学と生物学的精神医学の融合. 第 33 回日本生物学的精神医学会. 平成 23 年 5 月 22 日 (東京).

④八幡憲明. 統合失調症患者における対人認知障害 ~心の理論・共感性の Functional MRI 研究~. 第 40 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 平成 22 年 11 月 2 日 (神戸).

⑤ Takano, Y., Yamasue, H., Yahata, N., Hashimoto, R., Gono, W., Sasaki, H., Takao, H.,

Natsubori, T., Iwashiro, N., Inoue, H., Takei, K., Abe, O. & Kasai, K. Sexually-Dimorphic Neural Basis of Empathy: an fMRI study. Neuro2010 第 33 回日本神経科学大会. 平成 22 年 9 月 4 日 (神戸).

⑥ Yahata, N. Investigating neural mechanisms that interface between self and others: an fMRI study on the theory of mind and empathy. Neuro2010 第 33 回日本神経科学大会. 平成 22 年 9 月 3 日 (神戸).

⑦ Cohen, A. S., Grafton, S. T., Miller, M. B., Kato, N., Hashimoto, R., Yahata, N. & German, T. C. Repetition suppression of theory of mind: Functional imaging evidence for domain-specific and domain-general elements of the mentalizing system. Neuro2010 第 33 回日本神経科学大会. 平成 22 年 9 月 3 日 (神戸).

⑧ 藤澤洋輔, 八幡憲明, 野守美千子, 神山貴弘, 舘野周, 川島義高, 森田健太郎, 増岡孝浩, 大久保善朗. 自尊心の神経基盤の探索: 機能的 MRI による検討. 第 7 回日本うつ病学会総会. 平成 22 年 6 月 11 日 (金沢).

⑨ 丸谷俊之, 八幡憲明, 池田裕美子, 山本愛実, 伊藤岳人, 松浦雅人, 松島英介, 鈴木秀典, 松田哲也. SSRI, プラセボが報酬予測に与える影響. 第 39 回臨床神経生理学学会. 平成 21 年 11 月 20 日 (小倉).

⑩ 八幡憲明, 新貝慈利, 舘野周, 鈴木秀典, 大久保善朗. プラセボがヒト情動機構に及ぼす効果の検討: fMRI 研究. 第 32 回日本神経科学大会. 平成 21 年 9 月 18 日 (名古屋).

⑪ 池田裕美子, 八幡憲明, 高橋英彦, 肥田道彦, 大久保善朗, 鈴木秀典. 両耳同音聴課題を用いた聴覚性選択的注意: fMRI 研究. 第 32 回日本神経科学大会. 平成 21 年 9 月 18 日 (名古屋).

⑫ 八幡憲明, 新貝慈利, 舘野周, 肥田道彦, 小川耕平, 田淵隆, 鈴木秀典, 大久保善朗. 抗不安薬ならびにプラセボがヒト情動機構に及ぼす効果の検討~薬理学的 fMRI 研究~. 第 31 回日本生物学的精神医学会. 平成 21 年 4 月 25 日 (京都).

⑬ 高野洋輔, 山末英典, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 阿部修, 武井邦夫, 高尾英正, 青木茂樹, 笠井清登. 統合失調症患者における他者の感情理解の脳基盤. 第 31 回日本生物学的精神医学会. 平成 21 年 4 月 25 日 (京都).

⑭ Yahata, N., Sasaki, T., Matsumoto, S.,

Matsuda, T., Suzuki, H., Okubo, Y., Sakai, K. Modulation of the human emotional system by subacute fatigue load: an fMRI study. Neuroscience 2008. Society for Neuroscience. November 16, 2008 (Washington DC, USA).

⑮ Tateno, A., Yahata, N., Morita, K., Masuoka, T. & Okubo, Y. Neural activities underlying self-esteem in healthy adults: An fMRI study. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. September 2008 (Toyama, Japan).

⑯ Yahata, N., Sasaki, T., Matsumoto, S., Matsuda, T., Suzuki, H., Okubo, Y. & Sakai, K. Effects of subacute fatigue load on the human emotional system: an fMRI study. Neuroscience 2008 第 31 回日本神経科学大会. 平成 20 年 7 月 (東京).

〔図書〕 (計 1 件)

① 八幡憲明. 前頭前野内側皮質 MPFC の構造と機能. 福田正人・鹿島晴雄編. 専門医のための精神科臨床リュミエール 第 III 期・第 21 巻『前頭葉でわかる精神疾患の臨床』. 中山書店 (2010 年 11 月).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

八幡憲明 (YAHATA NORIAKI)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号: 70409150