

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 13 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591740

研究課題名(和文)脳梗塞後うつ病に対する客観的指標の確立

研究課題名(英文)The establishment of the objective indicator for the post-stroke depression

研究代表者

安野 史彦 (YASUNO, Fumihiko)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60373388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞後うつ病に対する客観的指標としての白質神経損傷及び免疫炎症反応の影響を検証した。18名の脳梗塞患者と22名の健常者で、MRI-DTIによる白質fractional anisotropy (FA)値および末梢血中リンパ球分画を検討した。患者で両側内包領域にFA値の低下がみられた。半年間でFA値は有意に増大し、その程度が抑うつ症状軽減に関連していた。脳梗塞患者でregulatory T lymphocytes (Treg) が減少し、その減少が白質FA値減少に関連していた。FA値の低下で示される内包領域の神経構造異常がうつ病に繋がり、Tregの神経修復作用がうつ病改善に寄与すると思われた。

研究成果の概要(英文)：We investigate the microstructure abnormalities in the stroke patients as the objective indicator for the post-stroke depression, using magnetic resonance diffusion tensor imaging. We also investigated the relationship between the lymphocyte subsets and the cerebral abnormalities. Participants were 18 patients with acute ischemic stroke and 22 healthy comparison subjects. Fractional anisotropy (FA) was decreased in the bilateral anterior limb of the internal capsule in stroke patients. During six months after the onset, there was significant increase of FA and its increase was associated with the reduction of depression scale score. Patients showed decreased circulated regulatory T lymphocytes (Treg), and the reduction was related to the decrease of FA. FA reduction was considered to cause the abnormality of frontal-subcortical circuits related to the depression. The prevention of the post-stroke depression was expected by targeting the role of Treg in brain tissue repair after stroke.

研究分野：精神医学

キーワード：脳梗塞 MRI 拡散テンソル画像 免疫炎症反応 T細胞

1. 研究開始当初の背景

世界的にみて、脳梗塞は死亡原因の3番目に位置する疾患であり、またもっとも高い頻度で恒久的な障害の原因となる疾患である。さらに脳梗塞後に生ずるうつ病は一般的かつ深刻な情動面の問題であり、認知機能の低下や死亡率の増大につながる問題であることが知られている。

脳梗塞の病理学的な問題について理解がすすみつつあるが、脳梗塞および脳梗塞後の情動面の問題についての治療手段は今も限られたものである。脳梗塞後に賦活される炎症メカニズムは横断的な脳血管系の研究における主要な標的である。脳梗塞に伴い各種の免疫細胞が、血液脳関門を通過し、脳内に浸潤し、局所の炎症反応がもたらされると考えられてきた。

脳梗塞の脳障害の抑制する方法として、炎症に関連したいろいろな要因が注目されてきた。特にTリンパ細胞は脳梗塞後の脳障害の持続的な炎症反応を誘発するうえで中心的な役割を有する。T細胞は炎症を導くサイトカインや活性化酸素などの神経毒性物質をもたらす、神経死などの望ましくない結果を導く。しかし、最近の報告ではT細胞は脳梗塞後の数週間から数か月の時点での脳組織の修復や再生を促すことが言われている。虚血性脳梗塞におけるT細胞の役割は複雑で今も十分に理解されていない。さらなる研究が、脳梗塞後の障害の促進と抑制に対して、T細胞の要素がどのようにかわるかを解明するのに必要である。

2. 研究の目的

本研究の主要な目的は、脳梗塞患者における客観的指標としての白質神経経路の微小構造異常の存在を明らかにし、その異常と抑うつ状態との関係を検討することにある。脳梗塞後うつ病に関連した異常がみいだされれば、さらにその異常と末梢血中T細胞分画との関係について検討し、脳梗塞後の障害の促進と抑制に対して、T細胞の要素がどのようにかわるかについて検証する。

白質神経経路の微小構造異常の同定のために、MRIによる拡散テンソル撮像が前例で行われ、全脳ボクセル毎の fractional anisotropy (FA)値が、患者と健常者との間で比較を行う。また患者と健常者との間でフローサイトメトリーに基づき、末梢血中のT細胞分画(ヘルパーT細胞(CD3+ & CD4+)、キラーT細胞(CD3+ & CD8+)、Bリンパ球(CD19+)、NK細胞(CD16+ or CD56+)、制御性T細胞(CD4+, CD25+ & FOXP3+)の割合が比較され、その白質病構造変化とのかかわりについて検討を行う。

3. 研究の方法

脳梗塞発作後の患者を対象として、抑うつ状態の程度と、白質微小構造の異常、免疫炎症反応の影響について検討を行った。18名の亜

急性期脳梗塞患者と22名の健常被験者に対して、HAM-Dによる抑うつ状態の測定ののち、MRI-DTI撮像を実施し、両群の白質 fractional anisotropy (FA)値を検討した。同時に末梢血中のリンパ球動態を検討した。18名中、12名の脳梗塞患者については、半年後に再度、MRI-DTI撮像を実施した。

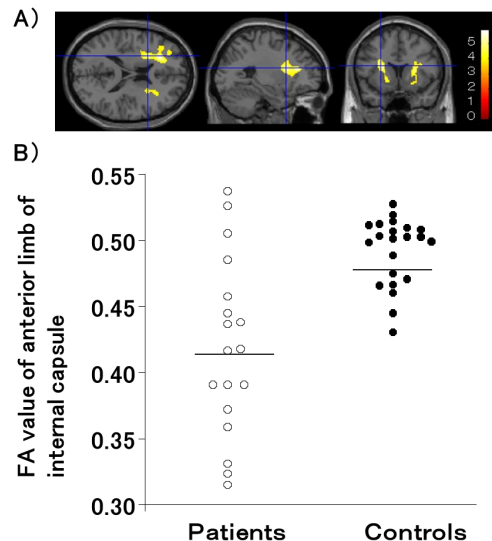
また脳梗塞後うつ病マウスモデルを用いて、うつ病態、脳神経回路網および血中タンパク・炎症細胞群の解析を行い、マウスモデルと脳梗塞患者における相関性について、検討を行った。

4. 研究成果

A. 患者と健常者の白質FA値の比較

脳梗塞患者において、両側内包領域を中心に、FA値の低下で示される神経連絡線維の微小構造の有意な変化がみられた(図1)。

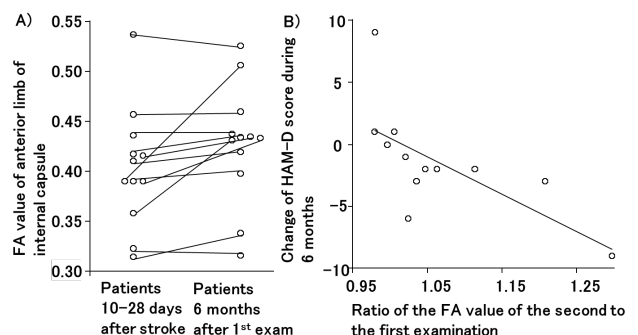
図1



半年後に2回目の撮像を行うことのできた12名の脳梗塞患者においては、この観察期間の間に、FA値は有意な増大を示し、神経線維の障害が回復可能なものであることが示された($p < 0.05$) (図2A)。

さらに、内包FA値の半年間での増大率が、同期間でのうつ症状の軽減と、有意な相関を示した($r = -0.67$, $p = 0.02$) (図2B)。

図2

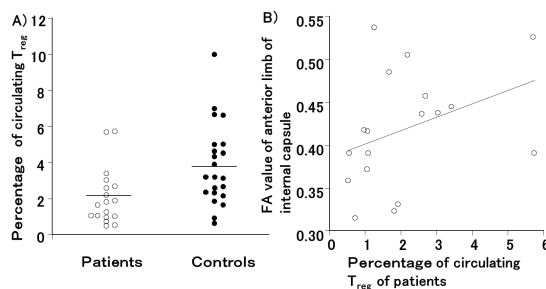


これらの結果は1)脳梗塞患者の不安・抑うつ状態の背景に、脳梗塞に伴う内包領域での神経線維連絡の器質的変化が関連すること。2)脳梗塞に伴う神経線維の微小構造の病的な変化は回復可能な過程であり、その回復によってうつ症状の改善がもたらされることを意味すると考えられた。

B. Tリンパ球分画とFA値の関係

脳梗塞患者は健常者に比較して、亜急性期の段階で、有意な制御性T細胞(Treg)の比率の減少を示した(図3A)。末梢血中の制御性T細胞数と、内包FA値の間に、有意な正の相関がみられた(図3B)

図3



脳梗塞に伴う内包領域損傷は、抑うつ状態の発現につながり、さらに、うつ状態をもたらす脳梗塞後の器質的損傷の緩和にTregによる免疫炎症反応の抑制が治療的に関与する可能性が示された。

C. 脳梗塞後マウスモデルでのT細胞の検討

脳梗塞後マウスモデルを用いて、血中免疫・炎症細胞群の動態が、脳梗塞後の神経再生・可塑性を障害している可能性について検討した。Glucocorticoid誘導性の tumor necrosis factor (TNF)受容体:GITRは、免疫の調節因子であるが、CD4(+)T細胞上に発現する。脳梗塞マウスモデルによる実験から、CD4(+)T細胞の中でも、CD4(+)GITR(+)T細胞が脳梗塞後の神経再生を妨げる主要な因子であることが示された。脳梗塞患者においてT細胞を介した免疫・炎症反応の動態が、うつ病態と関連の疑われる神経再生障害に影響を及ぼすことがマウスモデルにおいても裏付けられた。

D. 研究のまとめ

本研究は脳梗塞患者において、両側内包前脚でのFA値の低下で示される白質神経線維の微小構造異常を明らかにした。この異常は脳梗塞部位と離れた部位にあり、脳梗塞による直接の障害ではなく、ワラー変性に伴う2次的な障害を反映したものと考えられる。この障害は前頭葉皮質下神経経路の異常を導き、ストレスに対する脆弱性をもたらし、抑うつ状態の発症を招きやすくするものと

思われた。

本研究は、脳梗塞患者において、亜急性期に、末梢血中の抑制性T細胞の比率が減少し、その減少の程度が、内包のダメージの小さいことと関連することを示した。制御性T細胞は、免疫炎症反応を抑制する方向にはたらくことで、神経新生を促し、脳梗塞後の2次的な変性過程で生ずる白質のダメージを緩和することが示唆された。T細胞を介した免疫炎症反応過程が神経再生に影響を及ぼすことは、マウスモデルによる検討でも支持された。抑制性T細胞の脳神経修復と再生における役割に注目した治療を導入することで、脳梗塞後の2次的な白質神経ダメージを抑制し、脳梗塞後うつ病をはじめとする病態を未然に防ぐことが期待できると思われた。

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8件)

1. Yasuno F, Taguchi A, Kikuchi-Taura A, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kajimoto K, Soma T, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. *Psychogeriatrics*. 2014, 14:213-21
2. Kitamura S, Yasuno F, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Matsuoka K, Kiuchi K, Kosaka J, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T. A structural model of age, grey matter volumes, education, and personality traits. *Psychogeriatrics*. 2015 [Epub ahead of print]
3. Yasuno F, Taguchi A, Kikuchi-Taura A, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kajimoto K, Soma T, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Possible protective effect of regulatory T cells on white matter microstructural abnormalities in stroke patients. *J Clin Cell Immunol*. 2014, 5: 221
4. Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 [Epub ahead of print]
5. Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Sekiyama A, Matsuoka K, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Microstructural abnormalities in white matter and their effect on depressive symptoms after stroke. *Psychiatry Res*

- Neuroimaging. 2014;223:9-14.
6. Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, Taguchi A, Matsuyama T. Glucocorticoid-induced TNF receptor-triggered T cells are key modulators for survival/death of neural stem/progenitor cells induced by ischemic stroke. Cell Death Differ. 19(5):756-67, 2012.
 7. 安野史彦, 長束 一行, 飯田 秀博: 脳梗塞後うつ病における白質微小構造変化と制御性T細胞の関与 JSMI Report (1882-6490)8巻1号 Page18-21(2014.11)
 8. 安野史彦:【精神科医療技術の将来】MRIの将来 精神科治療学 (0912-1862)30巻1号 Page19-24(2015.01)

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kikuchi-Taura A, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K: Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP): 2013: Kyoto.
2. 安野史彦: 気分障害と脳梗塞後うつ病の拡散テンソル画像 (DTI) 第 10 回日本うつ病学会: 2013 年: 北九州.
3. 安野史彦: 気分障害と脳梗塞後うつ病の拡散テンソル画像 (DTI) 第 33 回精神科診断学会: 2013 年: 近江.
4. Yasuno F, Iida H, Nagatsuka K: Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. 9th Japanese Society for Molecular Imaging. 2014: Suita
5. Yasuno F: Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology. 2014: Tsukuba.
6. 安野史彦: 循環器疾患に伴ううつ病の予防: 心理社会および生物学的観点から. 第 18 回日本精神保健・予防学会学術集会シンポジウム「身体疾患に関連した気分障害の発症予防に関連する対策」2014: 東京
7. 安野史彦: 脳梗塞後うつ病患者における脳白質微小構造ならびに制御性T細胞数の検討. 第 110 回日本精神神経学会学術総会シンポジウム「精神医学およびメンタルヘルスのためのバイオマーカー活用

のフロントライン」2014: 横浜.

8. 安野史彦, 松岡 究, 田口明彦, 山本明秀, 梶本勝文, 数井裕光, 工藤 喬, 関山敦夫, 北村総一郎, 木内邦明, 小坂 淳, 飯田秀博, 長束一行, 岸本年史: 梗塞後の慢性期における後部帯状回萎縮とアパシー症状 第 29 回日本老年精神医学会、2014: 横浜
9. 安野史彦: 脳卒中後うつ病の予防と治療: 心理社会および生物学的観点から. 日本脳卒中学会 2015: 広島

〔図書〕(計 1 件)

1. 心血管系疾患患者に対する心身医学的アプローチ/安野史彦-堀正二, 永井良三編. 循環器疾患・最新の治療 2014-2015, 東京: 南江堂;2014. pp 436-438.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安野史彦 (YASUNO Fumihiko)
奈良県立医科大学・精神医学講座・准教授
研究者番号: 60373388

(2) 研究分担者

松山知弘 (MATSUYAMA Tomohiro)
兵庫医科大学・先端医学研究所神経再生部門・教授
研究者番号: 10219529

田口明彦 (TAGUCHI Akihiko)

(財) 先端医療振興財団・再生医療研究部・部長
研究者番号: 10359276

関山敦生 (SEKIYAMA Atsuo)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授
研究者番号: 30403702

(3) 連携研究者

なし