

うつ病の神経回路病態の解明とそのリモデリングに関わる基盤研究

淵上 学, 岡田 剛, 岡本泰昌, 山脇成人

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 精神神経医科学

【研究の背景】

うつ病の遺伝子・物質レベル、あるいは局所の神経活動レベルの研究は散見されるが、両者を統合し、うつ病の複雑な病態の本質を説明しうる決定的な結論は得られていない。

これまでの脳機能画像からうつ病におけるマクロなレベルでの形態学的異常、局在機能異常、局所の機能分子の異常に関する知見が蓄積されてきた。さらに最近の DMN の概念や機能的結合性の研究は、脳機能を時間・空間的に細部にわたって解明する手段となりつつある。うつ病の病態の形成には複数の脳機能が複雑に関与し合っている事は疑いなく、これらの新規の脳機能解析によって病態解明が大きく進歩する事が期待され、うつ病分野における応用がごく最近開始されている。

【目 的】

本研究ではうつ病の病態を局所の神経活動の異常および関連する神経回路の機能異常として理解し、神経回路の再構築による治療法の解明を目的とする。fMRI を用いてうつ病に特異的な神経活動パターンの解明を行い、デコーディッドニューロフィードバック法によるうつ病患者の異常な脳活動パターンの修正の治療への応用を試みる。動物実験では、オプトジェネティクスを用いた神経活動操作を行い、抑うつ症状の再現性を検証する。また、気分障害モデル動物を用いて、活動操作の治療応用の可能性と神経可塑性変化の分子機序を解析する。

【方 法】

ヒト脳画像研究では、うつ病の特異的な神経回路病態を明らかにする目的で健常人とうつ病患者における安静時 fMRI (rsfMRI) の活動パターンを解析した。うつ病患者 100 例、健常者 100 例の rsfMRI データを用いて、標準的な前処理を行い、脳全体を 140 領域に分割し、それらの脳領域間における脳活動の時間的相関(機能的結合)を計算した。この個人ごとの機能的結合データを、うつ病患者であれば「1」、健常対照者であれば「0」という診断ラベルを付与、結合データおよび診断ラベルを用いた教師あり機械学習を行い、うつ病と健常を判別する機能的結合の組み合わせを同定した。

動物実験では、うつ病の症状特異的な神経回路を特定する目的で、ラット脳において、内側前頭前野を神経細胞種特異的に刺激し、不安・抑うつ関連行動を評価した。内側前頭前野を prelimbic cortex (PL)、infralimbic cortex (IL) と更に細分化した領域に関して神経活動操作を行った。抑制性神経の刺激には、GABA アゴニストである muscimol の脳局所への微小注入を用い、至適投与量は神経活動マーカーである c-Fos の発現を指標に検討し、標的部位の神経活動が抑制されることを確認した。興奮性神経の刺激には、rAAV2/CaMKIIa-ChR2 (H134R)・EYFP を標的部位に導入し、2 週後に光刺激を行いつつ行動実験を施行した。興奮性神経刺激の至適条件は、行動変化とユニット記録で得られる刺激部位における神経細胞の脱分極の増加を指標に検討し、適切な条件を決定した。

【結 果】

ヒト脳画像研究では、うつ病と健常を判別する機能的結合として内側前頭前野を含む約 20 の結合が選択された。

動物実験では、神経活動の抑制による行動変化は見られなかったが、亢進では、不安・抑うつ行動が(1)PL では共に増加、(2)IL では共に減少することを見出した。

【考 察】

ヒト脳画像研究では、健常者と明らかに異なる結合異常を示すうつ病の神経回路を抽出し、内側前頭前野を含む領域の神経活動操作が治療的となりうる可能性が示唆された。動物実験では内側前頭前野という脳局所の、更に微小な部位の相違における神経活動亢進が大きく異なる行動変化をもたらすという知見を得た。

今後、動物実験においては、内側前頭前野と機能的結合を持つ脳部位においても神経活動操作を行い、不安・抑うつ関連行動の行動特異的な神経回路を解明し、うつ病モデルラットに対して、特定した行動特異的な神経回路を対象に、不安・抑うつを惹起する活動とは逆方向の神経活動操作を行い、抑うつ関連行動の改善を試みる。得られた知見を基に、うつ病患者に対して、異常な脳活動パターンの修正を Neurofeedback 法を用いて行い、特定の結合性やネットワークの変化により、抑うつ症状に変化が見られるか(有効性)を確認すると同時に、安全性についても評価を行う予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、新規の脳機能解析を応用し、うつ病患者における異常な神経回路を同定しようという新規の試みであると同時に、極めて新規の DecNef 法を用いて神経回路の異常を修正する治療法を模索するという斬新な研究と言える。また、本研究においては、うつ病患者で想定される神経回路異常を動物モデルを用いて詳細に検討している。これまでも動物を用いて神経回路異常の研究が試みられてきた。電気刺激や薬物(作動薬や拮抗薬)による神経活動操作、あるいは特定の遺伝子欠損動物による行動解析などが用いられてきたが、時間的精度が低いだけでなく、細胞特異性・シナプス特異性も制御できない、発生過程における影響や他の神経による機能補償などが起こっている可能性を払拭できない、などの理由から、詳細な神経回路の機能解析が困難であった。本研究で用いたオプトジェネティクスは、ごく最近開発され、特定の神経の活動を高い時間精度で正確に操作することを初めて可能とし、神経活動と行動発現とを直接繋げることが可能となった。

上述のように本研究は、うつ病の神経回路異常を時間・空間的に解明し、その機構を精緻なレベルで動物実験で再現し、得られた情報を集約してヒトでの修正法を開発するという、新規治療法に直結する研究である。