

構造・機能的神経可塑性の概日ダイナミクスが抗うつ治療反応に果たす役割

吉池卓也, 栗山健一

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部

【研究の背景】

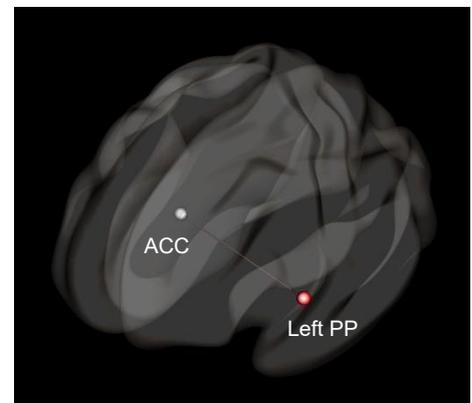
双極性障害 (bipolar disorder: BD) およびうつ病 (major depressive disorder: MDD) の疾病負荷は世界的に増大傾向にある。これら気分障害の生物学的病態指標は未確立であり、治療成績は振るわない。近年、BD/MDD と概日調節系の病態生理学的関連を支持するエビデンスが増加している (Bunney et al. 2015; Wirz-Justice & Benedetti 2019)。特に、生理機能の概日振動変化は再現性の高い BD/MDD の生物学的指標と考えられており、脳温調節や液性調節に加え、時計遺伝子発現や時間認知の概日パターン変化が確認されている (Yang et al. 2009; Yoshiike et al. 2020)。この概日振動変化は、抗うつ薬、ケタミン、覚醒療法 (断眠療法) 等のうつ病治療により修正され、その変化様式は治療効果を予測することから (Duncan et al. 2017; Yoshiike et al. 2020)、BD/MDD の病態・治療反応指標としての臨床的意義を有すると推測される。近年、脳構造および脳機能が同日内で強い変化を示し (Trefler et al. 2016)、睡眠と覚醒が脳構造に対し異なる影響をもつことが明らかにされ (Elvsåshagen et al. 2015)、構造的・機能的な神経可塑性ダイナミクスが、気分障害の病態生理および治療反応性において重要な役割を担うことが強く示唆される。つまり、気分障害病態に関連しシナプス可塑性が局所的に変化し、これが皮質厚や微細白質構造のみならず、安静時脳活動などの磁気共鳴画像 (MRI) 指標の日内変動に反映されることが推測される。

【目 的】

本研究は、シナプス可塑性の非侵襲的な代替評価法として構造的・機能的 MRI を用い、(1) 健常成人における神経可塑性の日内変動の特徴、(2) 気分障害患者における神経可塑性の日内変動と病態・治療反応性の関連性を明らかにすることを目的とした。目的(1)に対する予備的所見について、ここに報告する。

【方 法】

21.3±1.4 歳の健康成人男性 40 名を対象とし、朝 (09:00) および夜 (21:00) の 2 時点において、3 テスラ MRI スキャナ (シーメンス) を用い、安静時機能的 MRI を撮像した。安静時機能的結合 (resting-state functional connectivity) の日内変動パターンを、CONN toolbox (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon 2012) を用い seed-based 解析により検討した。概日調節と気分調節のハブとして機能することが推測される、帯状回を関心領域とし (Orozco-Solis et al. 2017)、年齢および主観的抑うつ重症度 (Beck Depression Inventory 得点) を共変量とした。P_{FDR} (False Discovery Rate) < 0.05 により多重比較補正を行った。



【結 果】

前部帯状回 (anterior cingulate cortex: ACC) は、上側頭回 (superior temporal cortex: STC) の subdivision である左側頭極平面 (planum polare: PP) と、夜より朝に強い機能的結合を示した ($T_{71}=3.86$; $P_{FDR}=0.04$) (図)。

【考 察】

若年健常成人において、ACC-左 PP 間の機能的結合に日内変動が認められ、夜に比べ朝に機能的結合が増強された。STC は ACC や前頭前野とともに気分障害病態に関わる主要脳領域と考えられており、安静時 MRI において MDD 患者の脳活動が健常者と異なることがメタ解析で示されている (Fitzgerald et al. 2008)。さらに、左 PP は BP 患者においてその容積がリチウム服用量と正の相関を示すことから (Takahashi et al. 2010)、気分障害との病態関連性が示唆されている。本結果は、左 PP と情動調節に重要な役割を担う ACC の機能的結合の減弱が、抑うつエピソードにしばしば認められる、朝に強まる抑うつ症状の日内変動の神経学的背景をなす可能性を示唆する。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後、構造画像解析を進め、健常者と気分障害患者のデータを比較検討することで、気分障害の病態および治療反応性に関連する神経基盤の概日ダイナミクスに対する理解が深まるものと期待される。これにより、気分調節と概日調節の共通機序が明らかとなり、脳内標的部位への示唆が得られ、新たな病態評価法および治療介入法の開発に大いに寄与すると考えられる。

【参考・引用文献】

- 1) Bunney, B. G. et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* **20**, 48-55 (2015).
- 2) Duncan, W. C. et al. Motor-Activity Markers of Circadian Timekeeping Are Related to Ketamine's Rapid Antidepressant Properties. *Biol. Psychiatry* **82**, 361-369 (2017).
- 3) Elvsåshagen, T. et al. Evidence for cortical structural plasticity in humans after a day of waking and sleep deprivation. *Neuroimage* **156**, 214-223 (2017).
- 4) Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J. & Daskalakis, Z. J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum. Brain Mapp.* **29**, 683-695 (2008).
- 5) Orozco-Solis, R. et al. A Circadian Genomic Signature Common to Ketamine and Sleep Deprivation in the Anterior Cingulate Cortex. *Biol. Psychiatry* **82**, 351-360 (2017).
- 6) Takahashi, T. et al. Gray matter reduction of the superior temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder. *J. Affect. Disord.* **123**, 276-282 (2010).
- 7) Trefler, A. et al. Impact of time-of-day on brain morphometric measures derived from T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroimage* **133**, 41-52 (2016).
- 8) Whitfield-Gabrieli, S. & Nieto-Castanon, A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect.* **2**, 125-141 (2012).
- 9) Wirz-Justice, A. & Benedetti, F. Perspectives in affective disorders: Clocks and sleep. *Eur. J. Neurosci.* 0-3 (2019). doi:10.1111/ejn.14362
- 10) Yang, S., Van Dongen, H. P. A., Wang, K., Berrettini, W. & Bućan, M. Assessment of circadian function in fibroblasts of patients with bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* **14**, 143-155 (2009).
- 11) Yoshiike, T. et al. Association of circadian properties of temporal processing with rapid antidepressant response to wake and light therapy in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **263**, 72-79 (2020).