

1. うつ病の脳科学的研究：最近の話題

山脇 成人*

うつ病の病態研究は脳科学研究の進歩により大きく変化してきた。従来、三環系抗うつ薬の神経終末へのモノアミン再取り込み阻害作用や死後脳研究から、うつ病はモノアミン欠乏という生化学的異常で、神経解剖学的異常はないとされてきた。その後、分子生物学研究の進歩により、受容体や細胞内情報伝達機能が解明されるにつれて、うつ病研究の焦点が前シナプスから後シナプスへと移り、そのターゲットも分子から遺伝子へと変化してきた。

一方、脳機能画像解析研究も著しく進歩して、これまで不可能であった微細な脳の形態や機能の解析が可能となってきた。MRI によるうつ病患者の脳解析から海馬の萎縮が相次いで報告され、神経解剖学的異常はないという従来の定説が覆されようとしている。また、うつ病では視床下部・下垂体・副腎皮質系の機能障害による高コルチゾール血症が高率に存在し、これが海馬神経を傷害する可能性が報告され、うつ病の神経細胞傷害仮説が提唱されている。抗うつ薬の新しい作用として、神経栄養因子や神経新生の増強作用が報告され、これが神経細胞傷害を修復して抗うつ効果を示す可能性が注目されている。

さらに、機能的 MRI を用いた脳機能解析によるストレス予測や情動制御の神経回路に関する研究も進展しつつある。筆者らの研究では、快の予測には左前頭前野が、不快の予測には右前頭前野が関与しており、うつ病患者では左前頭前野(快の予測)機能の低下により不快予測機能が相対的に優位となり、結果として悲観的思考が惹起されることを報告した。また、短期の報酬予測と長期の報酬予測に関与する神経回路が異なり、セロトニン神経活動が長期の報酬予測の制御に関与していることを発見し、うつ病患者では脳内セロトニン低下により長期予測機能が低下しており、結果として目先の短期的思考になり将来に希望がもてなくなる可能性を示唆した。本稿では、うつ病の病態に関する最近の脳科学研究の現状について概説する。

Current topics of neuroscience research on depression

SHIGETO YAMAWAKI Department of Psychiatry and Neurosciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University



*やまわき・しげと：広島大学大学院医歯薬学総合研究科・先進医療開発学講座医科学精神神経医科学教授。昭和54年広島大学医学部医学科卒業，平成元年国立呉病院精神科医長，平成2年広島大学医学部神経精神医学教授，平成14年現職。主研究領域／生物学的精神医学，精神薬理学。

Key words

モノアミン仮説
神経細胞障害仮説
発症脆弱性
脳機能画像解析

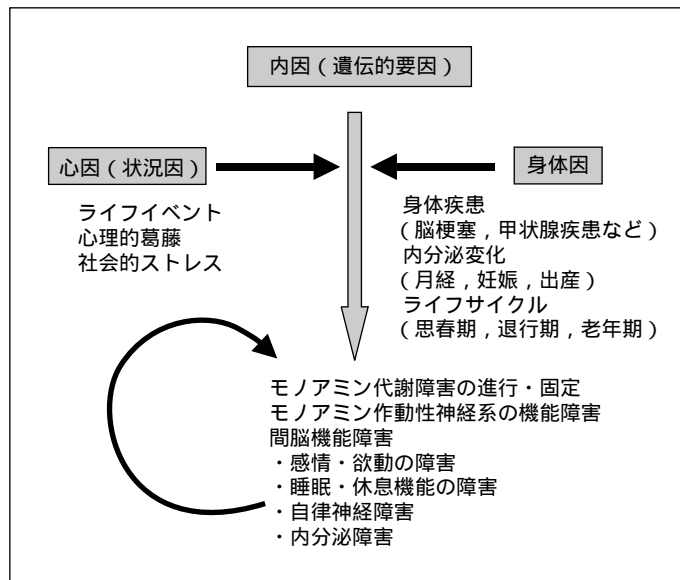


図1 うつ病の病態生理 大熊輝男：医学のあゆみ 1975年より

うつ病の病態には、内因（遺伝的要因）を有する個体に、ストレスとなりうる心因（状況因）や身体因が加わり、脳内モノアミン代謝障害が進行・固定化して様々な症状を呈すると考えられる。

はじめに

うつ病の有病率は人口の5～8%と報告され、「心の風邪」とも言われるポピュラーな精神疾患であるが、その病態はまだ解明されていない部分が多い。うつ病の病態生理としては図1に示すように、なんらかの遺伝的要因をもつ者に心因、身体因としてのストレス負荷が契機となって脳内モノアミン代謝障害が惹起されると考えられてきた。イミプラミンなどの三環系抗うつ薬にはセロトニン(5-HT)やノルアドレナリン(NA)の神経終末への再取り込み阻害作用が共通して認められること、これらモノアミン枯渇作用を有する降圧剤のレセルピンがうつ病を惹起すること、うつ病の死後脳においてモノアミン濃度が低下していることなどからうつ病のモノアミン欠乏仮説が提唱され、現在の主流である抗うつ薬の選択的5-HT再取り込み阻害薬(SSRI)や5-HT・NA再取り込み阻害薬

(SNRI)に至るまでこの仮説に基づいて開発されてきた。1980年代にモノアミン受容体の測定が可能となってから抗うつ薬の慢性投与により5-HT_{2A}, β-N_A受容体数が減少する(down-regulation)ことや、死後脳でこれら受容体数が増加していることが報告され、5-HT_{2A}, β-N_A受容体の感受性亢進がうつ病の病態として注目されるようになった。その後、受容体以降の細胞内情報伝達系が解明されるにつれて、さらに病態研究は分子レベルから遺伝子発現に関わる転写調節因子などへの関心が移り、分子生物学的研究の進歩とともに変遷しつつある。一方、脳機能画像解析研究も急速に進歩し、これまで不可能であった微細な脳の形態変化や精神活動に関連した脳機能解析が可能となってきた。本稿では、うつ病の脳科学的研究の最近のトピックスを中心にまとめる。

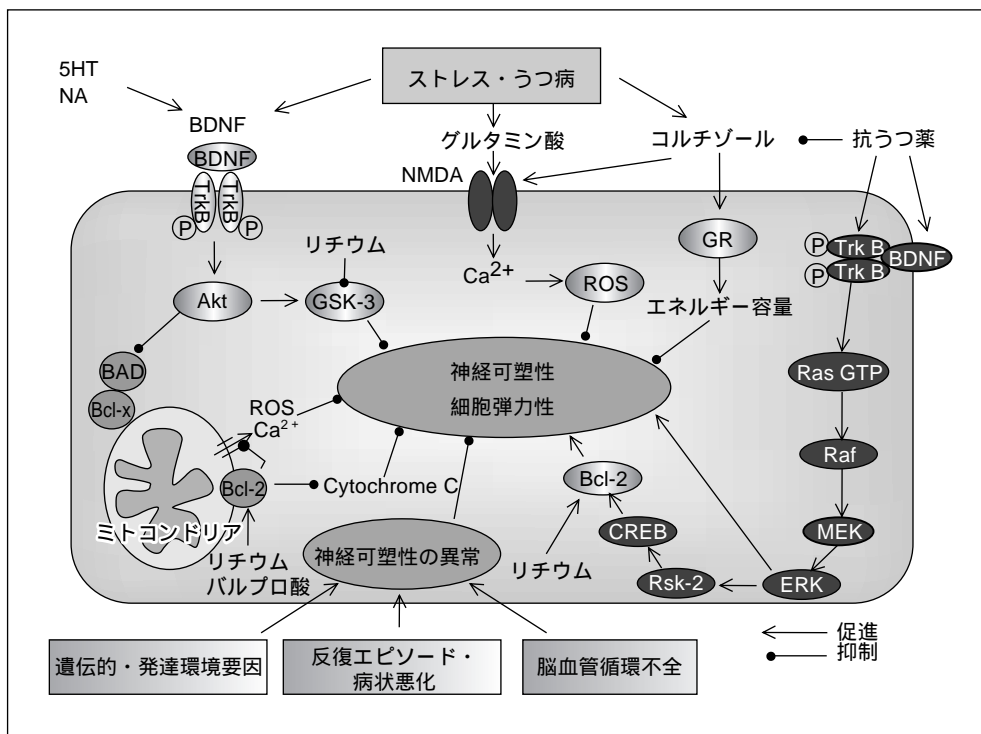


図2 うつ病における神経可塑性の異常と治療薬の作用点（文献5を改変）

ストレス状態あるいはうつ病状態では、5-HT、NA 濃度低下、神経栄養因子（BDNF）産生低下、グルタミン酸分泌上昇による細胞内カルシウム濃度上昇、コルチゾール上昇などによる神経可塑性に関連する細胞内情報伝達機構の異常が存在する。抗うつ薬は神経可塑性の異常を引き起こす様々な要因を抑制する方向に作用することが示唆されている。

1. うつ病の神経細胞傷害仮説

うつ病の病態としてはモノアミン欠乏などの生化学的異常はあっても、神経細胞の変性などの神経解剖学的（器質的）異常はないと想定され、機能的な精神病として位置づけられてきた。ところが、MRIなどの脳機能画像解析装置の発達に伴い、脳各部位の体積測定が可能となり、従来の定説が覆されつつある。1996年に Sheline ら¹⁾は MRI を用いて反復性うつ病の海馬体積を測定し、対照群と比較して左右の海馬ともに有意に減少していること、この萎縮の程度がうつ病エピソードの回数と相関していることを報告した。その後、

大うつ病の海馬萎縮を示唆する報告が相次いだ。一方、これを否定する報告もいくつか存在し、議論が分かれていた。ところが、米国 NIMH を中心とした共同研究²⁾が行われ、幼少時期の心的外傷体験の有無により大うつ病患者を2群に分けて海馬体積を比較した結果、体験有り群の左側海馬体積が有意に減少していることが実証され、幼少時期の心的外傷体験が海馬萎縮と密接な関係があり、これが大うつ病の発症脆弱性にも関連する可能性が報告されている。

一方、ストレス防御反応として作動する視床下部・下垂体・副腎（HPA系）の異常がうつ病では高率に存在し、血中グルココルチコイド（ヒトではコルチゾール）濃度が高いこ

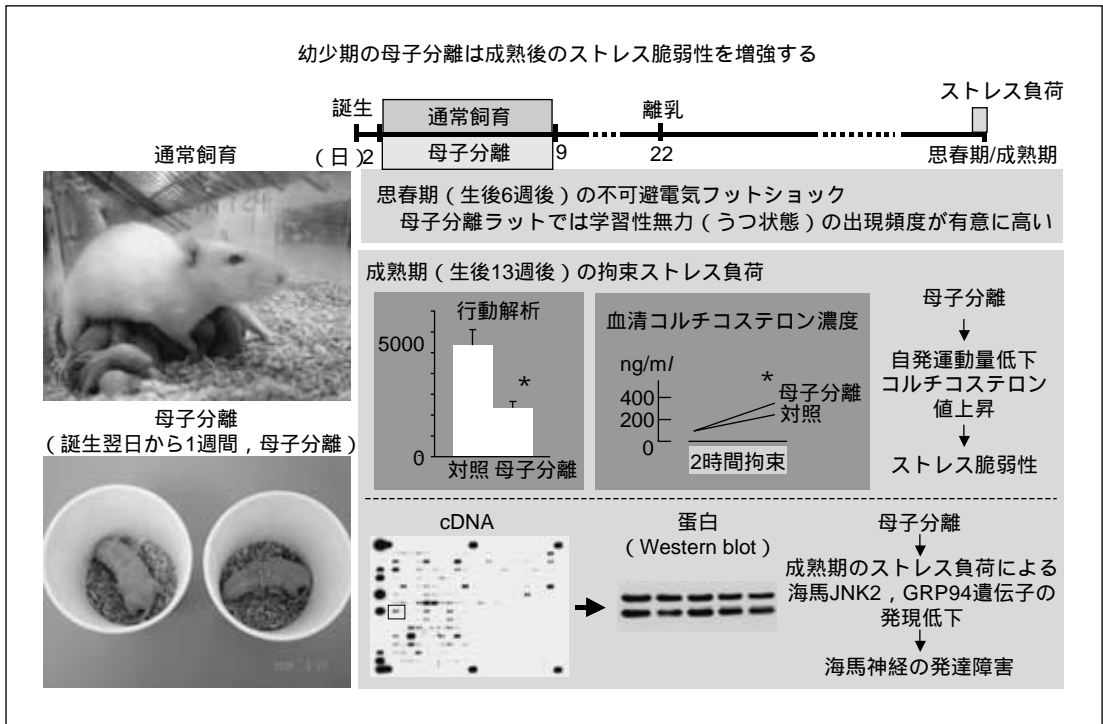


図3 乳幼児期の母子分離の及ぼす行動および海馬遺伝子発現への影響 (文献6)
乳幼児期の母子分離ラットにおいては, 1) 生後6週後にうつ状態のモデルとされる学習性無力状態を呈する頻度が有意に高かった. 2) 生後13週後の拘束ストレス負荷後により有意な行動量低下と血清コルチコステロン値上昇が認められ, ストレス脆弱性が確認された. 3) 拘束ストレス負荷により, 海馬において神経保護作用への関連が示唆される c-jun N-terminal 2 Kinase (JNK2) の遺伝子発現が低下していた.

とが知られている. 血中コルチゾール濃度と海馬萎縮に負の相関があることから, 高濃度のグルココルチコイドが海馬神経を傷害することも明らかにされている. また, 脳由来神経栄養因子 (BDNF) やグリア由来神経栄養因子 (GDNF) など神経細胞の成長に必要な神経栄養因子の産生がうつ病では低下していること, 抗うつ薬がこれらの産生を増強すること³⁾なども報告されている. 近年, 海馬歯状回では神経新生 (Neurogenesis) が認められることが示され, 動物実験において慢性ストレス負荷やグルココルチコイド投与によりこの神経新生が抑制され, 海馬錐体細胞樹状突起の萎縮が引き起こされること⁴⁾が報告されている. 図2のようにうつ病の病態として海馬の

神経細胞傷害による機能障害が存在し, 抗うつ薬はこれらの傷害を阻止あるいは修復することで抗うつ効果を示すことが示唆されている⁵⁾.

2. うつ病の発症脆弱性と養育環境

最近わが国において, 乳幼児を含む児童に対する身体的虐待, 性的虐待および心理的虐待 (ニグレクト) に関する悲惨な報道が目立っている. また, 離婚率増加に伴い, 乳幼児早期から育児放棄, 母子分離の状態にある子供たちも増加しているといわれている. 最近のうつ病に関する臨床疫学的研究では, 幼少時期の虐待体験や不遇な養育環境が成熟後のう

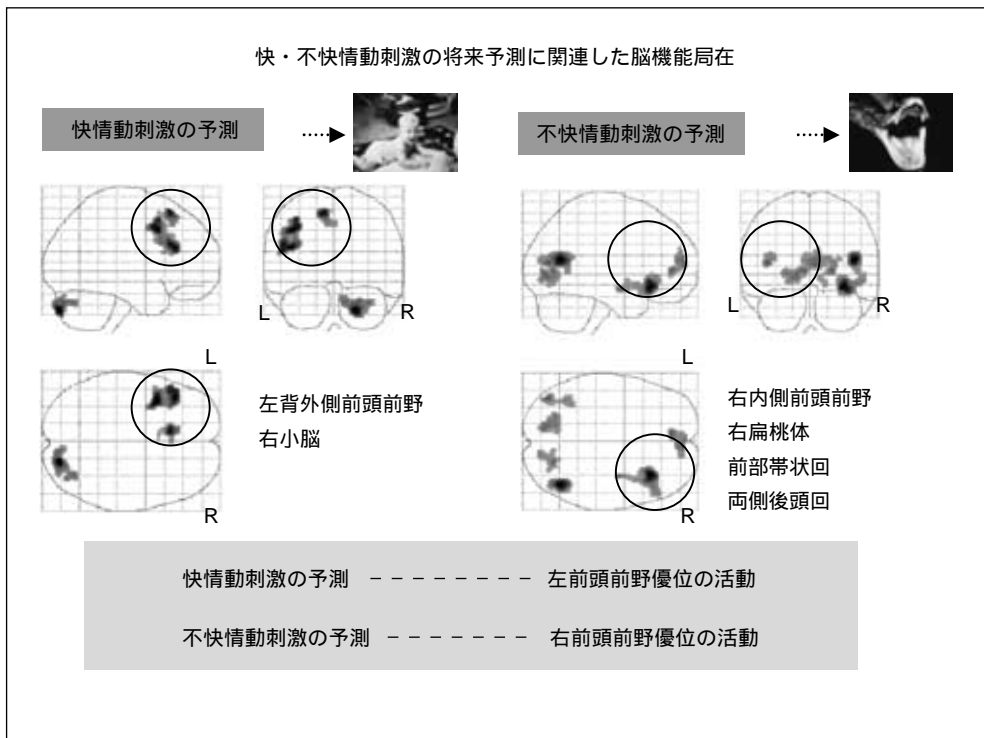


図4 快・不快の将来予測に関連した脳機能局在(文献9)

快情動刺激の予測時においては、左の背外側前頭前野が有意に活動するが、不快情動刺激の予測時においては、右の内側前頭前野、扁桃体、前部帯状回の活動が有意に活動しており、快・不快の情動予測に左右差が認められた。

うつ病の発症危険因子となることが報告されている。

前述したように、海馬萎縮はうつ病発症に先行するストレス脆弱性の形成に関連する可能性が示唆されている。筆者ら⁶⁾は母子分離ラットを用いてストレス脆弱性に関する分子生物学的研究を行った。ラットを誕生2日目から毎日1時間母親、同胞から分離して9日間飼育した母子分離群と母子ともに飼育した通常飼育群に分け、ラットの成熟期に相当する生後90日目に2時間の拘束ストレスを負荷し、ストレス解放後の運動量測定およびストレス負荷前後の血清コルチコステロン濃度を測定した。また、うつ病モデルとされる学習性無力状態を観察した。その結果、図3に示すように母子分離群では運動量の低下、

血清コルチコステロン値の上昇および学習性無力ラットの頻度の増加が認められ、母子分離が成熟後のストレス脆弱性を形成することを明らかとなった。

この母子分離によるストレス脆弱性形成の分子メカニズムを解明する目的で、cDNA Array法を用いて両群の海馬における遺伝子発現の変化を比較検討した結果、神経保護作用やアポトーシス関連因子との関連が報告されている c-jun-N-terminal kinase 2 (JNK-2) が cDNA 発現、mRNA 発現、蛋白発現が母子分離群で有意に減少していた。また、神経栄養因子である NGF、GDNF の mRNA 発現についても検討したところ、母子分離群ではこれらの発現も有意に低下していたことから、母子分離は海馬神経の発達に関連する遺伝子発現

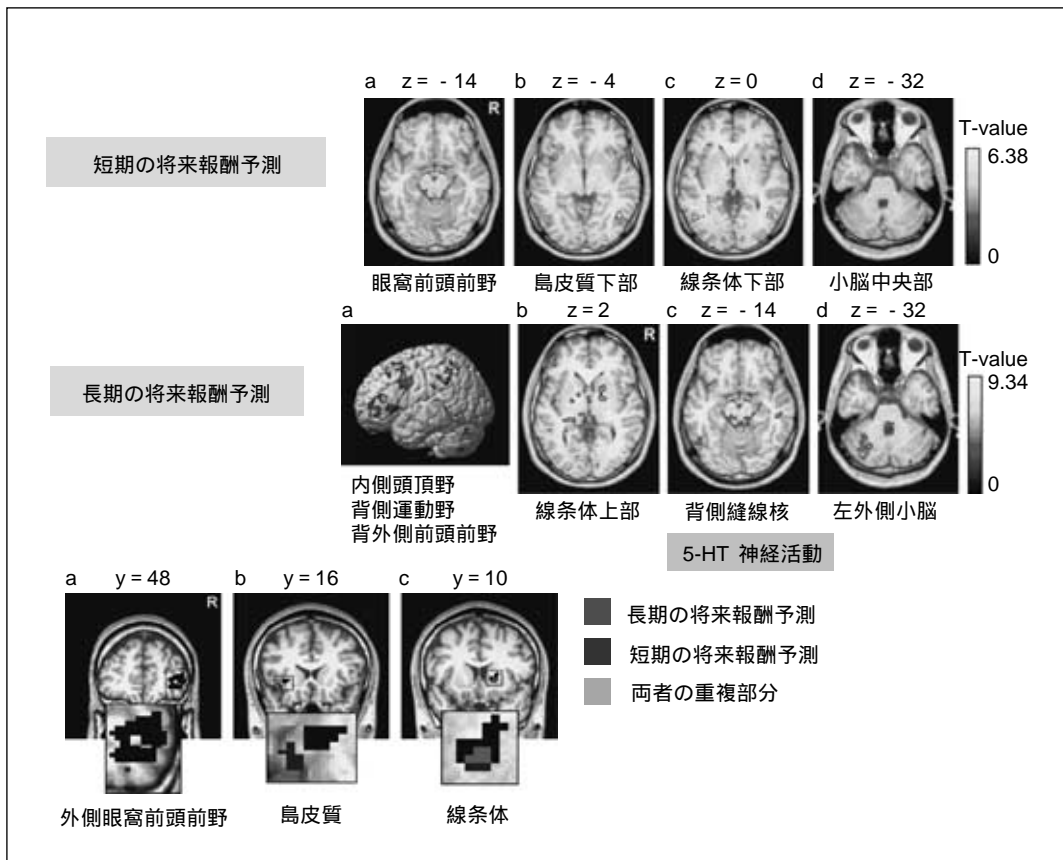


図5 長期・短期の将来報酬予測に関連した脳機能局在(文献10)

短期の将来報酬予測課題を遂行中は、眼窩前頭前野、島皮質下部、線条体下部、小脳中央部の活動が認められた。一方、長期の将来報酬予測では内側頭頂野、背側運動野、背外側前頭前野、線条体上部、背側縫線核、左外側小脳の活動が認められた。縫線核はセロトニン(5-HT)神経の起始核であり、長期将来報酬予測に5-HT神経が関与していることが示唆された。

に影響を及ぼし、これがストレス脆弱性形成およびうつ病発症に関与している可能性が推測された。

3. うつ病の脳機能画像解析研究

前述したように、うつ病の病態研究はモノアミン欠乏仮説、モノアミン受容体亢進仮説、そしてストレスによる神経細胞傷害仮説へと変遷し、分子レベル・遺伝子レベルへと展開されてきているが、これらの変化が複雑な感情制御の神経回路網にどのように影響を及ぼ

してうつ病の症状を形成していくのかを解明することが必要不可欠である。近年の脳機能画像解析装置の進歩はめざましいものがあり、これまで不可能であった生体における脳機能解析がリアルタイムで解析可能になってきた。

感情制御には視床、扁桃体、海馬を含む大脳辺縁系と大脳皮質前頭前野が重要な役割を演じていることが知られている。Drevets⁷⁾はPETを用いて家族性うつ病患者の脳機能を解析した結果、うつ病では大脳皮質前頭前野の機能低下が存在することを報告した。筆者

ら⁸⁾は機能的MRI(fMRI)による語流暢性賦活課題を用いた検討をうつ病患者と健常者で比較した結果、うつ病患者では左前頭前野のブロードマン46野の活動低下が認められた。さらに国際的に快・不快の情動賦活が標準化されたInternational Affective Picture System(IAPS)を用いた快・不快の予測課題を健常者で検討した結果、**図4**のように快の予測は左前頭前野が、不快の予測は右前頭前野および前部帯状回が有意に活動していることが明らかとなった⁹⁾。うつ病患者と比較検討したところ、うつ病では快予測に關与する左前頭前野の活動が低下していたのに対し、不快予測に關与する右前頭前野、前部帯状回の活動は亢進しており、不快予測が優位な状態となっているため悲觀的思考になることが推測された。

筆者ら¹⁰⁾は、うつ病の症状として、将来展望が持てず目先のことにこだわり短絡的思考になることに注目し、長期と短期の報酬予測課題を作成して、その脳機能活動を測定した。短期報酬予測課題では、眼窩前頭前野 島皮質・線条体下部を含む神経回路が活動し、長期報酬予測課題では、背側前頭前野 島皮質・線条体上部 背側縫線核を含む神経回路が活動していた(**図5**)。背側縫線核は5-HT神経の起始核であることから長期報酬予測に5-HT神経が關与していることが推測された。うつ病では5-HT活動が低下していることから、長期報酬予測の機能が低下していることが推測され、結果として相対的に短期報酬予測機能が優位となり、長期展望がもてず目先のことにこだわる思考になることが示唆された。

うつ病の複雑な症状と脳機能解析結果を単純に關連づけることには慎重でなければならないが、さまざまな観点から賦活課題を工夫して脳機能画像解析を積み重ねることにより、うつ病の精神病理を理解していくことは

病態解明および治療法を開発する上でも重要であり、今後の展開が期待される。

〔文献〕

- 1) Sheline YI, Wang PW, Gado MH, *et al* : Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 3908 - 3913.
- 2) Vythilingam M, Heim C, Newport J, *et al* : Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 2072 - 2080.
- 3) Nibuya M, Morinobu S, Duman RS : Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15 : 7539 - 7547.
- 4) Gould E, McEwen BS, Tanapat P, *et al* : Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997; 17 : 2492 - 2498.
- 5) Manji HK, Drevets WC, Charney DS : The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine* 2001; 7 : 541 - 547.
- 6) Tsuji S, Morinobu S, Sawada T, *et al* : Influence of neonatal separation on stress-induced gene expression in the adult rat hippocampus (in submission)
- 7) Drevets WC : Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48 : 813 - 829.
- 8) Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, *et al* : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 2003; 47 : 21 - 26.
- 9) Ueda K, Okamoto Y, Okada G, *et al* : Brain activity during expectancy of emotional stimuli : an fMRI study. *Neuroreport* 2003; 14 : 51 - 55.
- 10) Tanaka SC, Doya K, Okada G, *et al* : Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature Neurosci* 2004; 7 : 887 - 893.

質 疑 応 答

座長(樋口) 山脇先生，どうもありがとうございました。山脇先生からは，うつ病の脳科学の領域で，どのような研究が展開されてきているかということについて，お話しいただきました。

特に，セロトニンという神経伝達系を中心にして，初期の生化学的なセロトニン代謝の研究に始まって，さらに，最近では海馬の萎縮であるとか神経可塑性といった観点からのアプローチによって，従来考えられていたのとは少し違った角度でのうつ病の検討がなされている。可塑性の問題であるとか，あるいは，シナプスの機能低下に，栄養因子が影響を及ぼして修復しているのではないかというような，非常にホットなお話をいただきました。

それから，後半の画像研究も非常に印象的な，おそらくいちばん新しい領域の研究であり，発展している部分だと思います。特に報酬系のお話は，皆さんもたいへん興味がありだったと思います。それも最終的にはセロトニンとの絡みで話が見えてくるということが，興味深いところであります。

それから，やはりうつ病というのは，心理的な，あるいはストレスとの関連というのを常に考えなければならない病気でございます。ラットのモデルを使って，幼少時のストレス負荷というものが，成人してからのうつの発症につながっていく，そういった脆弱性というものを獲得していくのではないかとというようなお話をいただきました。

今のお話，いきなり基礎的といえますか，病態研究のお話で，お聞きになった皆さんは，なかなか難しいというふうなご印象もあるかと思いますが，どのようなご質問でも結構でございます。

高山昭三(昭和大) 私は，前に国立がんセンターにおりました高山昭三です。先ほどのラットの実験のことを少しお話しになりました。実験的に，人間のうつに対応するようないいモデル系の動物があるかどうか，例えば先ほどのラットの実験です。あれにヒポカンプスのアτροφイを起こしておいて，それに最近のSNRIのようなものをやったならば，その症状が回復されるかどうかについてお聞かせください。

まったく素人の質問でたいへん恐縮ですが，いい疾患モデル系というのは現在確立されているかどうか，その点についてお伺いしたいと思います。

山脇 答えはノーであります。つまり，いいモデル系はございません。我々は，動物モデルとして，現実的に研究費の問題も含めて，いちばん扱いやすいラットを使っております。欧米ではサルを使って，もっとヒューマンに近い状態のモデルの研究をしているグループもありますが，必ずしもクリアなデータ，それほど人間と対応できるというところまでは行っておりません。

これは，人間を含めた動物に共通する部分での，誰もが理解しやすい母子分離負荷というストレスを，幼少時期に加えているわけです。実際には，いま起こっている虐待というのは，目に見えるような身体的な虐待も含まれますが，多くの場合，ニグレクトとか，あるいは，女性の社会進出に伴って従来のように母と子が接触する期間が十分に取れないということも，社会現象としてあるかもしれま



*ひぐち・てるひこ：国立精神・神経センター武蔵病院院長，昭和47年東京大学医学部医学科卒業，平成元年群馬大学医学部精神神経学教室助教授，平成6年昭和大学藤が丘病院精神神経科教授，平成11年国立精神・神経センター国府台病院副院長，平成12年同院長，平成16年現職，主研究領域／気分障害の薬理・生化学，臨床精神薬理，うつ病の臨床研究。

せん。

そういう微妙な部分を、モデルで証明していくというのは、とても至難の業であります。母子分離モデルの中で出たデータをベースにして、養育環境の精神発達に及ぼす影響を脳科学的に理解していこうということで我々は進めているわけです。

実際にはうつ病の適切なモデル動物を作製することは不可能ではないでしょうか。限界を知った上で、脳画像研究との関連性を踏まえてうつ病の病態を理解していこうというストラテジーであります。

それから、2番目に質問されました、こうい

う研究を使って、現在ある抗うつ薬がどう作用しているか、我々を含めて多くの報告がされております。母子分離による脳機能変化がその後の対応によりある程度回復するというデータが出ており、虐待などを受けた子供たちに早期に介入する方法を確立することが予防医学の観点からも重要であると考えています。

座長 ありがとうございます。時間になってしまいましたので、まだまだご質問はあろうかと思いますが、最後の総合討論のところをお願いすることにいたします。山脇先生、どうもありがとうございました。