

## 平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

## 1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	脳科学研究戦略推進プログラム	
研究開発課題名	うつ病の神経回路—分子病態解明とそれに基づく診断・治療法の開発	
機関名	国立大学法人広島大学	
研究開発 担当者	所属 役職	医歯薬保健学研究院・教授
	氏名	山脇 成人

## 2. 研究開発成果の内容

## ① うつ病患者における脳機能および脳構造画像解析

うつ病の客観的診断やサブタイプ分類、治療反応性予測法等の開発のため、うつ病患者および健常者の脳画像データを引き続き収集するとともに、これまでにうつ病の客観的判別への有用性が確認された言語流暢性課題遂行中の脳活動を詳細に解析し、抗うつ薬治療前後での変化も含めてうつ病患者における脳活動パターンの特徴をまとめて論文を投稿した。また、学校法人沖縄科学技術大学院大学学園と共同で機械学習プログラムを用いた解析を行い、脳科学に基づく新たな診断法および抗うつ薬治療反応性等と関連するサブタイプ分類に有用な測定項目を明らかにした。さらに、臨床応用への見通しをつけるため、国立研究開発法人放射線医学総合研究所や課題 F うつ病チームの国立大学法人山口大学、脳プロ BMI 技術の株式会社国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) グループとデータを共有し統合的な解析を行った。さらに、Neurofeedback 治療法の標的として左背外側前頭前野および後帯状回の賦活機能が重要であることが明らかになった。

## ② うつ病患者における血中バイオマーカーおよびゲノム解析

未治療うつ病患者の血液サンプルを蓄積しつつ、pro-BDNF・BDNF 濃度測定、末梢血由来 DNA を用いての 5-HT 情報系関連遺伝子、BDNF 遺伝子などの多型解析とメチル化解析を加速し、客観的診断やサブタイプ分類、治療反応性予測法等の開発における有用性を検証した。また、臨床指標や脳画像データと組み合わせた多次元データを学校法人沖縄科学技術大学院大学学園と共同で機械学習の手法を用いて解析し、BDNF 遺伝子 Exon I のメチル化データと Resting-fMRI における脳機能的結合データと組み合わせることで、約 90%まで機械学習によるうつ病判別精度が向上することを明らかにした。

## ③ うつ病症候モデル動物の脳機能解析

学習性無力 (LH) が誘導されたラット背側縫線核 5-HT ニューロンでは、LH が誘導されなかったラット (nonLH) に比べて電位依存性 K<sup>+</sup>チャネルのうち、Kv1 型の活性化が低下していることが明らかになった。そのため、同じく背側縫線核 5-HT ニューロンに発現している Kv4 型のイオンチャネルの選択的阻害剤である heteropodatoxin を投与して同様の実験を行ったが、LH の発火パターンに影響は見られなかった。また、Voltage clamp 法を用いて膜電流の計測を行ったところ、LH ラットにおいて電位依存性 K<sup>+</sup>チャネルを介する電流が若干増加している所見が得られた。さらに、Kv1.1 と Kv1.2 に対

する抗体染色を行った所、予想とは異なり Kv1.2 の染色が低下している傾向が見られた。

#### ④ プロジェクトの総合的推進

グループ内においては、Skype 会議や電話会議、電子メールによる連携を頻繁に行い、国立大学法人広島大学が集積するデータを匿名化のうえ、随時学校法人沖縄科学技術大学院大学学園と共有し最新の機械学習の手法を適用することで、抗うつ薬治療反応性等と関連するサブタイプを同定する画期的な手法を開発することができた。また、グループ内の国立研究開発法人放射線医学総合研究所に加えて課題 F うつ病チームの国立大学法人群馬大学グループの国立大学法人山口大学とも脳画像データを相互に共有し、BMI 技術グループとも密に連携を図ることで、今後の多施設共同研究の基盤を構築した。

#### ⑤ 個人の脳活動に基づいた客観的診断・治療法のプロトタイプ作製

項目①により標的部位として同定された左背外側前頭前野および後帯状回の賦活をニューロフィードバック法や経頭蓋磁気刺激により制御する治療法の開発に関する研究計画を倫理審査委員会に提出し承認を得た。その後、左背外側前頭前野の活動を選択的に操作するニューロフィードバック法の手技の開発を行い、健常者 12 名を対象に検討を行い有害事象がみられないことを確認した。さらに、左背外側前頭前野の活動をニューロフィードバックにより自己制御することの実現性を確認することができた。また、MRI 装置内での TMS ターゲット脳部位のコイル位置設定技術開発を行った。