

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：老年期うつ病の神経回路異常とその分子病態に関する研究
2. 研究開発代表者：氏名 山脇 成人（国立大学法人広島大学・医歯薬保健学研究院・精神神経医科学）
3. 相手国研究代表者：氏名 レーラー バーナード（所属 ハダサ - ヘブライ大学メディカルセンター病院（イスラエル））
4. 研究開発の成果

本研究は、広島大学が先行しているヒトを対象とした脳画像研究および血中バイオマーカー研究とイスラエルが先行している動物モデルを用いた脳画像および分子病態研究を有機的に統合し、両国で最重要課題の一つとなっている老年期うつ病の克服にむけて、その神経回路異常と分子病態を明らかにすることを目的としている。

これまでに日本側では、MRI を用いて老年期うつ病患者の脳構造および機能画像測定を行うとともに、うつ病と加齢性変化の交互作用に関する予備的な解析を行った。その結果、賦活課題（言語流暢性課題）遂行時の脳活動の検討により楔前部において有意な交互作用を認め、健常者でみられる加齢に伴う賦活機能の変化がうつ病患者ではみられないことが明らかになった。

一方、イスラエル側が行っているうつ病症候モデルマウスの検討では、海馬機能に関係する認知機能が高齢のマウスのみでストレスにより低下することが明らかになっており、日本側でもうつ病患者の海馬活動を安静時の自発的脳活動の指標である fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) を用いて検討した。その結果、うつ病と加齢性変化の有意な交互作用はみられず、うつ病患者では年齢にかかわらず海馬における fALFF が低下していることが明らかになった。

また日本側では、老年期うつ病患者の血中バイオマーカー（神経栄養因子関連の蛋白、DNA メチル化等の変化）測定を継続し、うつ病と加齢性変化の交互作用に関する予備的な解析を行った。その結果、神経栄養因子関連の蛋白、DNA メチル化ともにうつ病と加齢性変化の有意な交互作用はみられなかった。一方、うつ病患者において安静時海馬活動と血清 BDNF の値には正相関する傾向がみられ、うつ病患者の海馬機能低下に対して BDNF が保護的に作用する可能性が示唆された。

これらの結果をうけて、イスラエル側が行っているうつ病症候モデルマウスの検討で海馬機能に関係する認知機能が高齢のマウスでストレスにより低下することの分子基盤に BDNF が関与している可能性を検討するため、イスラエル側からマウスの脳サンプルの提供を受けて BDNF の測定を行い結果について両国研究者で検討を行っている。