

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：

(日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム

(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences

研究開発課題名：

(日本語) うつ病の病態に基づく層別化と神経回路調整による革新的診断・治療法開発

(英語) Stratification based on the pathophysiology of depression and the development of innovative diagnosis and therapy of modulating neural circuit

研究開発担当者

所属 役職 氏名：

(日本語) 広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 特任教授 山脇成人

(英語) Hiroshima University Professor, Shigeto Yamawaki

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

[うつ病の層別化技術・診断法の開発]

広島大学グループは加藤隆弘准教授(九州大学)、吉本潤一郎准教授(奈良先端大学)らのグループとともに、本年度はうつ病の発症要因に関わる血中バイオマーカーをヒトにおいて探索した。うつ病、健常者の血液を用いてメタボローム解析を行い、メタボロームデータとうつ病症候・性格傾向に関する質問紙データにスパースベイズ因子分析モデルによるデータ融合法とスパースベイズ因子分析モデルを適用し、うつ病患者と健常者の判別に寄与する代謝産物17種を同定した。

[うつ病の治療技術の開発 (ニューロフィードバック法; NF)]

広島大学グループと須原哲也プログラムリーダー(量研機構)のグループは、NFの標的部位となる脳領域について検討を行った。広島大学では脳プロF課題にてうつ病症候に関連することが明らかになった背外側前頭前皮質および後部帯状皮質を標的としたNFを健常者において行い、安全性および標的とし

ての脳部位の活動性について確認した。また量研機構では、悲観的認知バイアス課題と関連した前帯状皮質膝前部の活動亢進が明らかになり、NFによる活動制御の標的となることが示唆された。

[うつ病発症メカニズムに関する研究]

広島大学、量研機構、九州大学はモデル動物およびヒトにて手綱核の過活動仮説を検証した。マウスにおいて、広島大学は社会的敗北ストレス負荷における手綱核の過活動、遺伝子発現解析にてサイトカイン産生に関わる特徴的遺伝子群の増加を観察した。九州大学は拘束ストレス負荷におけるミクログリア過剰活性化が手綱核にて存在していることを明らかにした。また霊長類モデルにおいて、量研機構は今後の手綱核への応用に向けて、化学遺伝学的手法(DREADD)を用いた神経回路操作を扁桃体に対して行った。ヒトにおいて、広島大学は既存データ(うつ病患者および健常者の金銭遅延報酬課題)を用いて両側手綱核の活動を確認した。

TSPO 標的薬による新規抗うつ治療開発の予備的検討として、広島大学は量研機構とともにモデル動物において、TSPO 標的薬投与による抗うつ効果もしくは炎症性サイトカインの変化に関する検討を行った。具体的にはマウスへの TSPO 標的薬投与によって、社会的敗北ストレス負荷による活動量減少の改善、リポ多糖 (LPS) による炎症性サイトカイン発現の抑制を確認した。また TSPO 標的薬がどのようにうつ病患者の症候に関わるかを今後明らかにするために、新規 PET トレーサーの創出を試みた。その結果我々はトレーサー[18F]FEBMP を開発し、臨床応用に向けて、さらに 3 種類の誘導体を設計・合成した。

We have explored biomarkers in blood associated with etiology of depression in human to attain our goal of the development of the technique for stratification and diagnosis of depression by machine learning. We have identified plasma metabolites which are considered to be related with the technique for diagnosis of depression by metabolome analysis of blood plasma of depressive patients and healthy controls. In particular, we have screened the 17 metabolic products that would be useful for the distinction between depressive patients and healthy controls by applying Sparse Bayesian factor analysis model to metabolome data and questionnaire data of depressive symptoms and characteristics.

Furthermore, we have examined the target brain regions to attain our goal of the development of a neurofeedback technique. Several brain regions such as the dorsolateral prefrontal cortex and the cingulate cortex were identified as the available areas to the neurofeedback by confirming its operability and safety in healthy controls.

In regard to the identification of the etiological mechanisms of depression, we have investigated the hypothesis of depression arising from hyperactivity in the habenula in animals and human beings. In mice, we have observed more increased activity in the habenula by chronic social defeat stress and the increase of a specific gene cluster related to cytokine production by gene expression analysis. We have also revealed the excessive activation of microglia in the habenula in restraint stress model. Moreover, to apply to the habenula in the future, we have conducted the manipulation of neural circuits to the amygdala in a primate model by DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs). In human, we have preliminarily confirmed the activities of the bilateral habenula by using existing data. We have also examined the changes of antidepressant effect and inflammatory cytokines by a new drug treatment based on "drug re-profiling strategy" in animal models. Particularly, we have confirmed the improvement of activities and the inhibition of expression of inflammatory cytokines in mice by LPS. Moreover, we have produced a novel PET tracer to understand the mechanisms of drug treatment in the near future. Therefore, we have developed the tracer "[18F] FEBMP", and moreover, we have synthesized three types of inductors for clinical application.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 7 件）

1. Shiota S, Okamoto Y, Okada G, Takagaki K, Takamura M, Mori A, Yokoyama S, Nishiyama Y, Jinnin R, Hashimoto R, Yamawaki S. The neural correlates of metacognitive function of other perspective: A multiple regression analysis study. Neuroreport, in press.
2. Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Otsuru N, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Yokoyama S, Yamashita H, Yamawaki S. Regional brain functions in the resting state indicative of potential differences between depression and chronic pain. Scientific Reports, in press.
3. Yamamoto T, Toki S, Siegle GJ, Takamura M, Takaishi Y, Yoshimura S, Okada G, Matsumoto T, Nakao T, Muranaka H, Kaseda Y, Murakami T, Okamoto Y, Yamawaki S. Increased amygdala reactivity following early life stress: a potential resilience enhancer role. BMC Psychiatry. 2017, 17, 27-37.
4. Yoshimura S, Okamoto Y, Matsunaga M, Onoda K, Okada G, Kunisato Y, Yoshino A, Ueda K, Suzuki S, Yamawaki S. Cognitive behavioral therapy changes functional connectivity between medial prefrontal and anterior cingulate cortices. Journal of Affective Disorders. 2017, 208, 610-614.
5. Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Okada S, Yamawaki Y, Yamawaki S. The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2016, 64, 320-24.
6. Takamura M, Okamoto Y, Okada G, Toki S, Yamamoto T, Yamamoto O, Jitsuiki H, Yokota N, Tamura T, Kurata A, Kaichi Y, Akiyama Y, Awai K, Yamawaki S. Disrupted brain activation and deactivation pattern during semantic verbal fluency task in patients with major depression. Neuropsychobiology. 2016, 74, 69-77.
7. Matsumoto-Makidono Y, Nakayama H, Yamasaki M, Miyazaki T, Kobayashi K, Watanabe M, Kano M, Sakimura K, Hashimoto K. Ionic Basis for Membrane Potential Resonance in Neurons of the Inferior Olive. Cell Reports. 2016, 16, 994-1004.
8. 森麻子, 岡本泰昌, 岡田剛, 山脇成人. うつ病の脳画像研究-現状と課題. 日本神経精神薬理学雑誌. 2016, 36, 101-108.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 閾値下うつにおける内発的動機づけ低下の神経基盤、ポスター、森麻子、岡本泰昌、高村真広、岡田剛、神人蘭、高垣耕企、松元まどか、松元健二、山脇成人、第 112 回日本精神神経学会 2016/6/2-4、国内
2. こころの脳科学イノベーション うつ病医療からモノづくりまで、口頭、山脇成人、岡本泰昌、岡田剛、吉野敦雄、淵上学、岡田怜、山下英尚、町野彰彦、志々田一宏、小早川誠、神人蘭、第 112 回日本精神神経学会、2016/6/2-4、国内

3. 新しい向精神薬は登場するのか？ その課題と今後の戦略革新的な向精神薬開発のための産学官連携による Pre-competitive Collaboration、口頭、山脇成人、岡本泰昌、第 112 回日本精神神経学会、2016/6/2-4、国内
4. 閾値下うつ病の安静時デフォルトモードネットワークに対する行動活性化の効果、ポスター、横山仁史、岡本泰昌、高垣耕企、森麻子、塩田翔一、岡田剛、高村真広、市川奈穂、神人蘭、山脇成人、第 13 回日本うつ病学会、2016/8/5-6、国内
5. 行動活性化の抑うつのメタ認知機能への効果 -fMRI 研究-、ポスター、塩田翔一、岡本泰昌、岡田剛、高垣耕企、高村真広、森麻子、横山仁史、西山佳子、神人蘭、橋本龍一郎、山脇成人、第 13 回日本うつ病学会、2016/8/5-6、国内
6. 日本における脳と心の研究の動向神経精神薬理学の動向 国際連携と学会議の視点から、口頭、池田和隆、山脇成人、第 46 回日本神経精神薬理学会合同年会、2016/ 7/2-3、国外
7. 閾値下うつ病の報酬知覚に関する安静時脳ネットワーク間のダイナミクス、ポスター、横山仁史、岡本泰昌、高垣耕企、岡田剛、高村真広、森麻子、塩田翔一、市川奈穂、神人蘭、山脇成人、第 42 回日本認知・行動療法学会、2016/10/8-10、国内
8. The relationship between behavioral characteristics and resting-state brain functional connectivity in subthreshold depression. Poster, Yokoyama,S., Okamoto,Y., Takagaki,K., Mori,A., Shiota,S., Okada,G., Takamura,M., Ichikawa,N., Jinnin,R., Yamawaki,S. 8th World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies 2016, 2016/6/25, 国外
9. Neural changes of intrinsic motivation between subthreshold depression and healthy subjects. Poster, Mori,A., Okamoto,Y., Takamura,M., Okada,G., Jinnin,R., Takagaki,K., Matsumoto,M., Matsumoto,K., Yamawaki,S. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 2016/7/3-5
10. 「こころの健康と破綻を生み出す脳と環境の相互作用」 うつ病の脳機能における遺伝子-環境相互作用、口頭、岡田剛、第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会 2016/9/8-10、国内
11. 情動と行動を軸とした慢性痛治療の新しい方向性慢性疼痛に対する認知行動療法の有効性、口頭、吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人、第 9 回日本運動器疼痛学会 2016/11/26-27、国内
12. 「うつ病の脳メカニズムはどこまで解ったかー最新脳画像研究からー」 fMRI を用いたうつ病研究の現状と今後の展望、口頭、岡田剛、第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会 2016/9/8-10、国内
13. ニューロフィードバック技術を応用した神経 CBT、口頭、高村真広、第 42 回日本認知・行動療法学会 2016/10/8-10、国内
14. Symposia 「Modulation of emotion in psychiatric disorders」 Cortisol modulation of emotion regulation neurocircuits in PTSD, Verbal, Okada,G, 30th CINP World Congress, 2016/7/3-5
15. 神経細胞の Resonance 特性に関わるイオンチャネルの解析、口頭、橋本浩一、榎殿佳子、中山寿子、山崎美和子、宮崎太輔、小林和人、渡辺雅彦、狩野方伸、崎村建司、第 94 回 日本生理学会大会、2017/3/30、国内
16. 細胞膜 resonance 特性に関わるイオンチャネル、口頭、橋本浩一、榎殿佳子、中山寿子、第 68 回日本生理学会 中国四国地方会、2016 年 11 月 6 日、国内
17. Ion channels responsible for the resonant property of neurons in the inferior olive、口頭、橋本浩一、中山寿子、松本佳子、第 59 回 日本神経化学会大会、2016/9/8、国内

18. Role of the habenula in murine stress-coping behaviors, 口頭、Aizawa H, Lateral habenula under the spotlight, Paris (France), 2016/6/6
19. ストレス感受性におけるモノアミン制御経路の役割、口頭、相澤秀紀、第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学学会大会、2016/9/10、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脳の進化と神経回路の機能, 相澤秀紀, 世界脳週間2016「脳と心の科学はおもしろい」, 2016/7/28, 国内
2. 痛みについてわかっていること「一脳機能画像研究から」, 吉野敦雄, 世界脳週間2016「脳と心の科学はおもしろい」, 2016/7/28, 国内
3. 自己制御理解にもとづくうつ病の治療支援-融合的アプローチ-, 岡本泰昌, 日本学術会議「脳と意識」「神経科学」「脳とこころ」分科会合同市民公開シンポジウム, 2016/9/10, 国内

(4) 特許出願

特になし