

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) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業
戦略的国際科学技術協力推進事業 (イスラエル)
(英語) International Collaborative Research Program
: Strategic International Research Cooperative Program (SICP) (Israel)

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Late Life Depression: Molecular Basis and Neural Networks

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人広島大学・医歯薬保健学研究科・特任教授・山脇 成人
所属 役職 氏名：(英語) Shigeto Yamawaki, Professor, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University

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)

和文

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。

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終了し、うつ病と加齢性変化の交互作用に関する解析を行った。イスラエル側が行っているうつ病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のみでストレスにより低下することが明らかになっていることをふまえ、日本側でもとくにうつ病患者の安静時の海馬活動に注目して fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) を用いた検討を行った。その結果、左海馬において、うつ病と加齢性変化の有意な交互作用を認め、うつ病群および高齢健常者群は若年健常者群とくらべて海馬における fALFF が有意に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) 測定を終了し、うつ病と加齢性変化の交互作用に関する解析を行った。

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、うつ病患者か健常対照者かにかかわらず、安静時海馬活動と血清 BDNF の値には有意な正の相関がみられた。

これらの結果をうけて、イスラエル側が行った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ついて、イスラエル側と協力して BDNF が関与している可能性を検討した。その結果、若齢マウスで慢性ストレスにより海馬 BDNF 量が増加することが明らかとなった。一方、高齢マウス群ではこのような増加は見られなかった。

以上のように、本共同研究により、老年期うつ病の病態に関して、人とモデルマウスの両方で海馬機能と BDNF との関連についての大変興味深い知見を得ることができており、今後さらに研究を進展させていく予定である。

英文

The principal objective of this project is to gain an understanding of the neurobiological basis of late life depression (LLD), a serious and highly prevalent age dependent psychiatric disorder. Individuals with LLD experience greater functional disability and cognitive decline than similarly aged people without depression and greater morbidity and mortality from medical illness. When compared with early-onset MDD, LLD is associated with a higher prevalence of dementia. Because of increasing lifespan in Japan and Israel the social and economic cost of LLD is extremely high and rising. We hypothesized that an interaction between exposure to chronic stress, brain white matter damage and age related changes underlies the development of LLD. In the current project we tested our hypotheses by a systematic series of experiments in mouse models and by translational studies in humans.

The Japanese group assessed brain function in individuals with major depression and healthy controls using functional magnetic resonance imaging (fMRI). We also evaluated biomarker profiles in human blood samples from these subjects. We have examined resting-state fMRI activity in hippocampus and serum concentrations of BDNF in 50 patients with MDD and 52 healthy controls (HCs). To model effects of age, the participants were classified as elderly (age ≥ 50) including 25 MDD and 26 HCs and younger age group including 25 MDD and 26 HCs. As a result, it was revealed that patients with depression and elderly HCs exhibited significant decreases of low frequency fluctuation in the hippocampus compared to the younger age HCs and that the serum concentration of BDNF was positively correlated with the resting state activity in the hippocampus suggesting a protective effect of BDNF on the hippocampal dysfunction.

The Israeli group employed mouse models that explore the interaction between age and exposure to chronic stress. To model effects of age they studied young vs. old male and female mice. In the experiment completed thus far young and old female mice were exposed to chronic stress for 5 weeks and then evaluated with extensive behavioral testing of cognitive, depressive and anxious phenotypes. Clear evidence has emerged for a differential effect of stress on young and old mice, particularly with regard to tests that reflect hippocampal function. They found that stress adversely affects cognitive function in old mice while the performance of young mice is actually enhanced. There was a similar

differential effect of stress on anxiety, which showed the young but not the old mice to be resilient to stress. They have obtained brain tissue samples from these mice and these samples were examined by both groups for biomarker correlates of the behavioral effects in order to determine the mechanisms underlying the differences between young and old mice in their response to stress. Finally, we found that hippocampal levels of BDNF were lower in young-adult mice exposed to chronic stress compared with young mice without stress. In contrast, such a decrease in BDNF levels was not observed in old mice exposed to chronic stress.

At this stage of the project, the correspondence of hippocampal-related findings in the animal and in human studies is intriguing as is the potential role of BDNF which will be examined together with other biomarkers in both the animal and human components of the research.

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 0 件、国際誌 2 件（うち 1 件投稿中））

1. Lotan A, Lifschytz T, Wolf G, Keller S, Ben-Ari H, Tatarsky P, Pillar N, Oved K, Sharabany J, Kreizel-Marzel T, Matsumoto T, Yamawaki Y, Mernick B, Avidan E, Yamawaki S, Weller A, Shomron N, Lerer B, Differential effects of chronic stress in young-adult and old female mice: Cognitive-behavioral manifestations and neurobiological correlates. in submission.

二重線は相手国研究開発担当者

2. Hama S, Murakami T, Yamashita H, Onoda K, Yamawaki S, Kurisu K, Neuroanatomic pathways associated with monoaminergic dysregulation after stroke. Int J Geriatr Psychiatry. Epub ahead of print 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Vascular neuropathology and neurotransmitter abnormality in late-life depression、口頭発表、Yamashita H、16th Annual meeting of the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology、Athens、2016/10/8、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し。

(4) 特許出願

該当無し。