

## うつ病の病態に関わる脳内基盤

岡本 泰昌

Yasumasa Okamoto : Functional Brain Basis of Pathophysiology in Depression

近年、うつ病の病態を捉えるために、種々の画像解析手法を用いて脳機能を直接測定しようとする研究が精力的に行われている。これらの研究結果から、様々な生理的な機能を持つ神経回路やそれらの回路の相互作用がうつ病の症状形成に関与していると考えられる。本稿では、われわれが機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) と脳磁場計測法 (MEG) といった脳機能画像解析手法を用いてうつ病の病態に関わる脳内基盤を明らかにするためにに行っている研究結果を中心に紹介する。まず、ストレスがうつ病の発症や症状持続に様々な作用を及ぼしていることから、ストレスの認知の性差、急性ストレス状況下での感覚入力機構への変化、ストレスに適応するための心理的方策の脳内機序について検討し、前頭前野が重要な働きをしていることを明らかにした。次に、既に妥当性や機能局在が明らかになっている神経心理課題や新たにうつ病の認知的特徴に関連して作成した認知課題を用いて、うつ病の脳活動の変化について明らかにした。さらに、これらの脳機能変化は治療反応性や回復の指標となる可能性について検証した。また、セロトニンのヒトの脳における神経生理学的役割に着目し、セロトニンは線条体-前頭前野回路を介して報酬の見通しを制御することを明らかにした。最後に、認知行動療法 (CBT) の作用機序について検討し、CBT はネガティブ情動に対する前頭前野の活動や前頭前野-扁桃体の結合性を減弱することを明らかにした。これらの研究結果を踏まえ、うつ病の病態に関わる脳内基盤について考察した。

<索引用語：うつ病, 病態, 脳画像, fMRI, MEG>

### I. はじめに

うつ病は抑うつ気分と意欲減退に、焦燥感や不眠、食欲低下などの精神症状を伴う状態の呼称であり、実際の臨床症状より創出された幅広い症候群と考えられる。生物学的、遺伝学的にはヘテロな特徴を有しており、治療においても人によって薬物療法や電気けいれん療法、精神療法への異なる治療反応性を示す場合も少なくない。しかしながら、それぞれの患者は多くの症状を共有し、全体として捉えると一定の治療反応性と経過を迎えることから、共通した生物学的機構を根底に有すると考えられる。

近年、このうつ病の病態を捉えるために、様々

な脳画像解析手法を用いて脳機能を直接測定しようとする研究が精力的に行われている。これらの研究結果から、うつ病に関する神経回路は大きく、扁桃体を中心とする情動伝達系回路と、側坐核を中心とする報酬系回路に分けられ、これらの回路と前頭前野を中心とする認知機能をつかさどる神経回路とが複雑に絡み合っており、うつ病の病態を形成していると想定されている<sup>1,4,23)</sup>。これらの神経回路の障害部位や程度、相互の作用などにより、臨床症状の差異が形成され、治療に対する反応性も異なってくる可能性がある。

そこで、本稿ではうつ病の病態理解に向けてわれわれが脳機能画像解析手法を用いて行った研究

結果を紹介し、うつ病の病態に関わる脳内基盤について考察する。

## II. 心理社会的ストレス

うつ病の発症や症状持続にストレスが様々な作用を及ぼしている。うつ病の発症に関して、同じストレスを受けた場合でも、発症するものと発症しないものがあり、ストレスに対する個体の脆弱性は異なるものと考えられている。すなわち、ストレス脆弱性を持つ個体にストレスが加わった場合にうつ病が発症することが提案されている。ストレスとうつ病の発症において、エピソード回数が少ない初期の段階では大きなストレスに引き続いてうつ病が発症する場合が多いけれども、エピソードを繰り返す毎にストレスの関与は小さくなること、また、慢性のうつ病においては、ストレスの存在は、症状の重症化や不良な転帰につながることも明らかになっている<sup>9)</sup>。

### II-1. 心理的ストレスの認知には性差がある

うつ病の発症に関連したストレスの内容に性差があることもわかっている。男性では、離婚、別離、就労上の問題が、女性は、近親者の重篤な病気や死亡といった身近な社会的つながりに関する出来事に敏感である<sup>9)</sup>。そこで、われわれは、ストレスの内容によって男女による脳活動の差が生じるかを検討した。一般に、女性は男性に比べ体型に対し強い関心を持ち、自己身体イメージに対してこだわりを持っていると考えられる。すなわち、若年女性にとって自己身体イメージの変化はストレスとなるが、男性にとってはストレスではない可能性が存在する。そこでわれわれは身体イメージの変化に関わる脳領域についての性差を検討することで、心理的ストレスの認知に関わる脳領域を明らかにすることとした。

対象は右利きの健常若年女性11例、右利きの健常若年男性11例である。課題 (body image task) は被験者自身の服装・姿勢 (立位) を統一し撮像した全身デジタル画像を取り込み、デジタル操作で+25%まで5%毎に横方向に拡大し

て肥満イメージを作成し、真の身体イメージとの組み合わせで構成した、肥満課題、対照課題を用いた。これらの課題を30秒ごとに交互に3回ずつ繰り返すブロックデザインで行い、この間の脳活動をfMRIで測定した。肥満課題では、変形身体イメージと真の身体イメージを比較して、どちらがより不快かを選択し、ボタンを押して行い、対照課題では、赤い印がついているイメージを選択し、ボタンを押すよう教示した。測定された画像は解析ソフトを用いて、各被験者群で変形身体課題遂行中に対照課題遂行中と比較して有意に活動が上昇した領域を同定した。

行動指標として、女性は肥満イメージをより不快と選択する傾向が認められた。脳活動に関して、女性は対照課題遂行中と比較して肥満課題遂行中に、両側前頭前野と扁桃体を含む左大脳辺縁系で有意に活動が上昇した。また男性は対照課題遂行中と比較して肥満課題遂行中に、一次、二次視覚野を含む右後頭葉と右側頭葉、右頭頂葉で有意に活動が上昇した<sup>10)</sup>。

すなわち、女性は変形身体イメージの認知には前頭前野、大脳辺縁系、傍辺縁系の活動が認められたことより、若年女性はこの刺激により、恐怖や自己についての注意を喚起され、情動制御するなど複雑な情緒的な認知処理を行っている可能性が示唆された。一方男性は変形身体イメージの認知には一次、二次視覚野、および側頭葉、頭頂葉の視覚経路の活動が認められたことより、若年男性はこの刺激の処理に際し、腹側経路を介した、色、形、顔つきなどの物体視や背側経路を介した、動き、回転などの空間視を行っている可能性が示唆された。このことから心理行動学的データより女性は今回の刺激をストレスと評価しており、前頭前野-辺縁系ネットワークが活動しており、心理的ストレスの内容によって性差が存在することが示唆され、ストレスの内容によって個体差が存在する可能性が考えられた。

## II-2. うつ病の感覚入力機構がストレスにより変化する

次に、われわれは、ストレスが脳内情報処理機構に与える影響について検討した。脳内情報処理機構の内、最初のコンポーネントにあたる感覚入力系 (Sensory gating system) に焦点を当て、急性ストレスに対する脳内情報処理機構の変化がうつ病で生じているかを MEG により検討した。

Sensory gating system とは生体にとってあまり重要でない感覚刺激に対しては反応を小さくし (gating out)、重要な刺激に対しては反応を大きくする (gating in) 脳の前注意的な情報処理過程である。この情報処理過程は電気生理学的には、複数の事象関連電位によって構成されており、ストレスに対する適応機構として重要な役割を果たしていると考えられる。Mismatch field (MMF) は、同質の刺激が続く中に、逸脱刺激が提示されると、刺激提示後 100~250 ms 付近でシルビウス裂付近に認められ、感覚記憶に貯蔵された記憶痕跡と新たな入力自動的に照合される過程を反映する gating in の一種と考えられている。他方、P50m habituation は、同質の刺激が続くと刺激提示後 50 ms 聴覚野近傍の反応が減衰する。すなわち 1st 刺激に対して 2nd 刺激では慣れ (habituation) が生じ、gating out の一種と考えられている。

対象はうつ病患者 8 例と年齢・性をマッチングさせた健常対照者 8 例であった。ストレスとしては、4°C の氷水に 1 分間右手をつけるという物理的ストレス (cold pressor test) を用いて、ストレス負荷前後に P50m habituation および MMF の変化を脳磁計を用いて測定した。P50m habituation は 500 ms 間隔で呈示される一対のクリック音 (1st, 2nd) を 8 秒間隔で提示し、クリック音に対する反応の強度の比 (2nd/1st: t/c ratio) で評価した。MMF は 500 ms 間隔で連続して呈示される標準刺激の中に 20% の割合で逸脱刺激を提示し、逸脱刺激に対する加算波形から標準刺激に対する加算波形を引いた波形から MMF 反応を求めた。

健常者において cold pressor test は t/c ratio を増加させ、MMF 反応を増大させたのに対し、うつ病において t/c ratio は増加させたが、MMF 反応に対しては影響を与えなかった<sup>22)</sup>。

すなわち、健常者で認められた急性の物理的ストレスに対する gating out は減少し、gating in は増加するという所見は、急性のストレス状況下では危機を事前に察知するための合目的な適応的な変化と考えることができる。一方、うつ病で物理的ストレスに対する gating in が認められなかったことから、健常者に認められたストレスに対する脳内情報処理の適応的な変化がうつ病では障害されている可能性が唆された。

## II-3. 予期によりストレスフルな刺激入力は減弱する

ストレスに対する心理的負荷を軽減するために、われわれはしばしば心理的な構えを準備する。例えば、結果が思わしくない場合に、結果発表の前に結果を予期し、これから受けるストレスを軽減するといったことを行うことがある。これらの心理的現象をふまえて、ストレスの予期がストレスの認知情報処理過程に大きな影響を与えていると考え、この予期に関する検討を fMRI および MEG を用いて行った。

まず、情動スライドの予期が視覚誘発反応に及ぼす影響を MEG により検討した。健常者 13 例を対象に、情動スライド予期課題遂行時の脳磁図を記録した。課題では参加者に 2 つ 1 組の刺激 (警告刺激と情動刺激) を一定の刺激間隔 (2000 ms) で呈示し、警告刺激の種類により情動画像を予期させた。警告刺激として三角形を呈示し (200 ms)、情動刺激として異なる感情価を持つスライドを呈示した (2000 ms)。警告刺激における三角形が左向きときは快画像が (予期可能・快条件)、三角形が右向きときは不快画像が必ず呈示され (予期可能・不快条件)、上向きの場合は、快不快のどちらが出るかはランダムであった (予期不可能条件)。情動画像に対する脳磁場データを条件毎に加算平均し、視覚誘発磁場

(visual evoked field: VEF) の振幅を算出し比較した。どの条件においても、後頭視覚野において明瞭な VEF がピーク潜時 120 ms に認められ、頭皮上分布に差異はなかった。この VEF の振幅は、予期可能・不快条件において他の条件より小さくなっていて<sup>16)</sup>。この結果は、不快な事象が予期されると、その事象の入力が抑制される可能性を示唆している。

次に、予期段階における脳活動を検討するため、同じ課題における  $\alpha$  帯域 (8~13 Hz) の事象関連脱同調 (event related desynchronization: ERD) を MEG にて検討した。参加者は健常成人 18 例であった。 $\alpha$  帯域の ERD は、皮質における活動上昇を示す指標となるため、予期区間 (情動画像が提示される直前 500 ms 区間) の  $\alpha$ -ERD を条件間で比較した。その結果、右前頭領域と後頭領域において、予期可能・不快条件の  $\alpha$ -ERD は他の条件と比較して大きくなっていて<sup>17)</sup>。これは、不快事象が予期される時、右前頭領域と後頭領域において準備的活動が起こることを示している。

さらに、同様のパラダイムを用いて fMRI 測定を行い、より詳細な情動予期メカニズムを検討した。健常者 18 例を対象に、情動スライド予測課題遂行時の fMRI を撮像した。本実験でも同様に、参加者に 2 つ 1 組の刺激 (警告刺激と情動刺激) を一定の刺激間隔 (4000 ms) で呈示し、警告刺激の種類により情動画像を予期させた。予期区間 (警告刺激から情動画像呈示までの区間) における脳活動を条件間で比較した。繰り返しのある 1 要因分散分析を全脳で行ったところ、帯状回前部において主効果が認められ、予期可能・不快条件の活動は、他の条件と比較して大きくなっていて。ROI (region of interest) 解析では、腹外側前頭前野、島、扁桃体及び視覚皮質が予期可能・不快条件において大きな賦活を示していた。これらの領域間の関連を検討するため、Psychophysical interaction (PPI) 解析を行ったところ、腹外側前頭前野は視覚皮質と、帯状回前部は前頭前野、島及び視覚皮質と、扁桃体は内側前頭前野

と機能的結合が認められた<sup>18)</sup>。すなわち、不快な情動事象の予期において、扁桃体-前頭前野 (内側、腹外側)-視覚皮質を結ぶネットワークが存在することが明らかになった。

これらの研究結果をあわせ考えると、不快な情動ストレス事象の予期において、扁桃体などを含む辺縁系が警告反応を出力し、それを受けて前頭前野がトップダウン的に感覚野における入力を制御している可能性が推測された。

#### II-4. 共感的サポートはストレスによるこころの痛みを軽減する (図 1)

人が受けるストレスは身体的苦痛や拘束などの物理的なストレスによるものだけでなく、心理社会的なストレスによるものが多く存在する。例えば、自分の所属する集団から排斥されたときや、親しい人を失ったときなどに心理的・社会的なストレスを受け、痛み (こころの痛み) を感じる。これまでの研究から、社会的排斥により前帯状回が有意な活動を示し、この領域の活動は自己申告した“こころの痛み”と正の相関を示したこと、また、この領域が熱や痛みを用いた痛覚刺激の際も同様な活動を示すことが明らかになっており、“こころの痛み”をコーディングしている領域として前帯状回に注目が集まっている<sup>6)</sup>。一方、さまざまな医療の場面で、良好な医師患者関係が築かれるために、共感的態度が重要とされ、人はこころの痛みを感じた際に、親しい他者の共感的態度に救われると考えられている。また、一般精神科臨床で広く行われている支持的療法も、この共感的態度の上に成り立っている。しかしながら、共感的態度に基づく情緒的サポートの神経科学的なメカニズムに関しては全く検討されていない。

被験者は若年健常者 26 例であった。課題は PC キャラクターを相手にキャッチボールをするサイバーボール課題<sup>9)</sup>を改変した。参加者には課題はランダム意志決定の脳内メカニズムを検討するためと教示した。この課題では受容条件、排斥条件、サポート条件が設定された。受容条件では

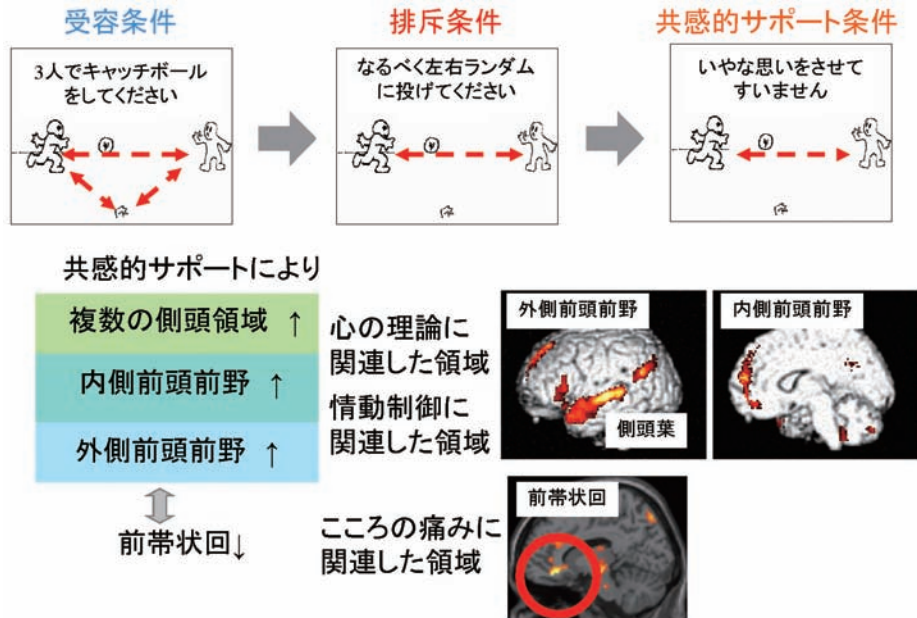


図1 共感的サポートはストレスによるこころの痛みを軽減する

画面上に提示される2人のPCキャラクターを相手に被験者も含めキャッチボールを行った。排斥条件では被験者にボールは回ってこなかった。受容および排斥条件では画面上に実験中の注意や教示(共感的ではない内容)が表示された。共感的サポート条件では排斥条件と同様に参加者にボールは回ってこなかったが、実験者からの共感的なコメント、例えば、“いやな思いをさせてすみません”、“研究のためとはいえ申し訳ないです”がキャプションとして提示された。この課題を遂行中の脳活動をfMRIによって測定した。

各条件における“こころの痛み”およびコメントの情緒性を心理行動学的に評価した結果、“こころの痛み”は受容条件に比べ、排斥条件において増加し、その後サポート条件において低下した。情緒性に関しては、共感的サポート条件は他の条件と比較してより思いやりのあるコメントと評価された。

脳活動データに関しては、サポート条件-排斥条件で内側前頭前野、外側前頭前野、側頭葉の広い領域にわたって賦活が認められ、これらの領域

が情緒的サポートの受け取りに関与していると考えられた。さらに、社会的排斥によって生じた“こころの痛み”と前帯状回に高い正の相関を認め、共感的サポートによる痛みの低下と前帯状回の活動には正の相関が認められた。すなわち、“こころの痛み”を強く感じている個人ほど、前帯状回の活動は大きくなっており、“こころの痛み”が情緒的サポートによって低下した個人ほど、前帯状回の活動は低下していた。逆に、共感的サポートによる“こころの痛み”の低下と負の相関を示す領域を検討したところ、左の外側前頭前野が検出された。この領域は“こころの痛み”が低下した人ほど、大きな活動を示した。PPI解析を用いて検討した結果、左の外側前頭前野は前帯状回の活動と負の相関を持つことが示された。これらの結果は、左の外側前頭前野の活動が亢進するほど、前帯状回の活動は抑制されることを示唆する<sup>20)</sup>。

これらの結果から、共感的サポートにより、心の理論に関連し相手の意図を汲み取るときに働くと思われる側頭葉上部が活性化され、前頭前野にお

ける情動制御処理が促進され、その結果、前帯状回の活動が抑制されることで“こころの痛み”が緩和される可能性が考えられた。

### III. うつ病の神経心理学的症候

用いた神経心理課題や下位診断の違い、服薬状況などにより結果は若干異なるが、これまでの研究からうつ病の神経心理学的な異常の可能性が指摘されている<sup>27)</sup>。さらに寛解期においても、残遺的な機能低下が存在することも指摘されている<sup>29)</sup>。そこで、既に健常者を対象として課題の妥当性や機能局在が確立された既存の神経心理学的課題を用いて検討を行った。左前頭前野や帯状回前部などを賦活することが知られている言語流暢性課題や海馬などを賦活することが知られている連合記憶課題などの神経心理学的課題施行時のうつ病の脳機能測定の結果を提示する。さらに、これらの研究において対照課題として行った単純運動課題、単純視覚課題の結果についてもあわせ紹介する。

#### III-1. 言語流暢性課題

言語流暢性課題は被験者に対し3秒毎にひらがなの頭文字（例えば‘た’）を視覚的に提示し、そのたびにその頭文字で始まる単語を声には出さず頭の中で思い浮かべるよう教示した。対照課題では、被験者に対し3秒毎に‘やすみ’と提示し、そのたびに‘やすみ’と頭の中で繰り返すよう教示した。課題遂行中の脳活動をfMRIにより撮影した。

対象はうつ病患者10例と年齢、性をマッチングさせた健常者10例とした。検査直後に実施したパフォーマンスデータは、単語の算出数は健常者群で25.8+8.3個、うつ病患者群で16.4+4.8個であった。脳賦活領域については、健常者群、うつ病患者群ともに対照課題遂行中と比較して言語流暢性課題遂行中に左前頭前野および島で有意に活動が上昇した。健常者群では、これらの領域に加えて帯状回前部や視床において有意な活動がみられたが、患者群ではみられなかった。また、両群の直接比較においては、患者群で、健常者群

と比較して左前頭前野の一部で信号上昇の程度が有意に低かった。また、回帰分析の結果からは、単語の算出数、HRSDの総得点、抗うつ薬の投与量との間に有意な相関のある領域はみられなかった<sup>13)</sup>。

これらの結果から、うつ病患者では言語流暢性課題遂行中に賦活される左前頭前野の機能低下が示唆された。言語流暢性課題は、自らの記憶からの言葉の取り出しをみている。これは、うつ病者の症状のなかで精神抑制（制止）に関連しているものと考えられる。例えば女性うつ病患者の場合、夕食の献立が浮かばないといった訴えを聞くことがある。これらの訴えは記憶にある料理のレパートリーから、本日の献立を状況に合わせて取り出してくる作業であり、この作業は言語流暢性課題とかなり類似している。

#### III-2. 連合記憶課題

うつ病の記憶障害は、前駆症状としてしばしば認められ、急性期には言語性記憶や空間記憶が障害されることが明らかになっている<sup>28)</sup>。そこで本研究では、海馬の機能を評価するために新たに作成した連合記憶課題<sup>19)</sup>を用いてうつ病患者と健常対照者の差異に関して検討した。

対象はうつ病患者11例と年齢・性をマッチングさせた健常対照者11例で、両群間に推定IQ・教育年数・利き手に有意な差はなかった。新規に作成した単語連合記憶課題は、漢字二文字の単語の組み合わせを記憶する課題で、課題前半では、単語対を被験者に記憶させ、後半では記憶した単語の組み合わせを判断させた。脅威語の単語対を記憶する条件と中性語の単語対を記憶する条件が設定された。統制条件では2つの曜日の異同を判断させ、実験はブロックデザインで行った。課題遂行中の脳活動をfMRIにより撮影した。

うつ病患者と健常対照者の比較を行ったところ、右背外側前頭前野、腹側前帯状回、島、視覚野の活動が健常対照者よりうつ病患者において亢進していた。しかし、海馬の活動と課題正答率にうつ病患者と健常対照者に有意な差は認められなかつ

た<sup>15)</sup>。これらの領域は情動処理に関与するため、うつ病では記憶的な処理だけでなく、単語の情動的な意味処理が同時に行われた可能性を示している。

### III-3. 単純運動課題, 単純視覚課題

今回示したような知見が, 感覚入力レベルの問題か, 最終的な運動出力レベルの問題でないことを単純運動課題, 単純視覚課題を用いて検証した。

対象はうつ病患者 10 例と年齢, 性をマッチングさせた健常者 10 例とした。単純運動性課題はスクリーン上に示される刺激に合わせて右手でタッピングを行い, 単純視覚性課題では点滅する市松模様 (白と黒の正方形を交互に配した模様) を注視するように教示した。課題遂行中の脳活動を fMRI により撮影した。

各課題において活動がみられた領域を解析したところ, 単純運動性課題遂行時の運動野や単純視覚性課題遂行時の視覚野の脳賦活領域に有意差は認められなかった (未発表データ)。これらの結果から認知的処理を含まない課題においては, うつ病と健常者の脳活動に差がない可能性が明らかになった。また, 今回の結果は, うつ病においてすべての脳領域が低下しているわけではなく, うつ病において脳機能障害は局在するものと考えられた。

## IV. うつ病の認知的症候

1960 年代後半に, Beck<sup>2)</sup> は抑うつの認知理論を発展させた。この理論の基本的枠組みは ABC 図式である。すなわち, 抑うつ感情 (Consequence; C) を生み出すものは, 外界の出来事そのもの (Activating event: A) ではなくて, その出来事をどう解釈するかという認知 (Belief; B) である。自動思考は, 自分の意志とは関係なくひとりで心にポップアップしてくる否定的な認知のことであり, 直接的に抑うつ感情を引き起こすとされるが, 自動思考が最も強くあらわれやすい領域は, 自分・世界・将来の 3 大領域とされる。その後の研究の発展に伴い, Beck のあげた否定

的認知脳のなかで, 自己に関連した世界や, 自己に関連した未来の認知が歪んでいるのであって, 結局は自己関連の認知が歪んでいることが中核であることが提案されている<sup>7)</sup>。すなわち, うつ病の認知と情動の相互作用の異常には, 自己に関連した情報処理が重要な役割を持つと考えられる。そこで, 情動価を持つ言語を用いた自己関連付け課題を実施し, 自己に関連する否定的な認知の神経基盤を, fMRI を用いて明らかにすることを目的とした。

対象は, 13 例のうつ病患者と年齢, 性を一致させた 13 例の健常成人とした。うつ病患者の重症度 (ベックうつ病尺度; BDI) は 16 点であった。Anderson 人格目録の邦訳から, ポジティブ語 80 語とネガティブ語 80 語を自己関連付け課題の刺激として選択し, 自己関連付け課題で用いる刺激語以外のポジティブ語 24 語とネガティブ語 24 語を SRE 課題後の再認課題の妨害語として選択した。実験は以下の条件を行った。自己関連付けポジティブ条件, 自己関連付けネガティブ条件, 他者関連付けポジティブ条件, 他者関連付けネガティブ条件, また, 関連付け条件 (自己・他者) と視覚的・運動的要素を統制したコントロール条件として, 意味定義ポジティブ条件, 意味定義ネガティブ条件の 6 条件であった。自己関連付け条件は, それが自分に当てはまっているかを, 「はい」もしくは「いいえ」で判断し, ボタン押しによって反応させた。他者関連付け条件は, 小泉首相に当てはまっているかを判断させた。意味定義条件では, 形容詞が定義するのが難しいかどうかを, 判断させた。この課題遂行中の脳活動を fMRI で測定した。

脳活動データに関して, うつ病では, 健常者と比較してネガティブ語の自己関連付け時に内側前頭前野と腹側前帯状回および背外側前頭前野の活動上昇がみられた。これに対して, うつ病と健常者のポジティブ語に対する自己関連付け時の内側前頭前野と腹側前帯状回の活動は差がなかった。さらに健常者ではポジティブ語と比較してネガティブ語ではこれらの領域の活動は低下していた。

相関解析は、これらの領域のネガティブな自己関連付け時の活動と BDI を指標とした抑うつ症状が相関すること、メディエーション解析は内側前頭前野が腹側前帯状回を介して抑うつ症状を惹起する可能性を示唆した。心理行動学的データは、健常者と比べてうつ病で自己ポジティブ関連付け反応の低下と自己ネガティブ関連付け反応の増加を示し、従来からの知見に一致していた<sup>31)</sup>。これらの結果は、内側前頭前野や腹側前帯状回が、情動的な自己関連付け処理に深く関わっており、これらの領域の障害がうつ病の認知的障害の形成に関わっていることを示唆している。

## V. うつ病の臨床経過

脳機能画像研究を行う臨床的意義の一つとして、現状の医療では行えないことが可能となることが期待される。残念ながら、現状では精神障害の治療的戦略を決定するために臨床検査を用いることはない。今後の精神医療の向上のためには、治療的戦略を決定しうる臨床検査の確立が重要である。すなわち、精神疾患を診断し、重症度を測定し、治療法を選択し、治療効果を評価し、再発可能性を予測し、さらには発病予防に利用できるような臨床検査を確立することが求められる。

### V-1. 海馬機能は治療反応性を予測する

うつ病の解剖学的変化として海馬体積の減少が比較的一致した結果として報告されている。また、海馬は視床下部-下垂体-副腎皮質系の抑制性の上位中枢であること、神経可塑的变化を起こしやすいことが知られており、代謝的なストレスに見舞われやすいため、うつ病の機能局在の一つと考えられており、海馬機能はうつ病の発症や治療反応のバイオリジカルマーカーとなることが想定される<sup>8)</sup>。そこで、先述した海馬機能を評価するために作成した単語連合記憶課題を用いてうつ病における海馬機能と治療反応性の関連を検討した。

単語連合記憶課題を用いて、うつ病患者 11 例を対象に実験を行った。うつ病患者の脳活動測定

は治療開始時点で fMRI を用いて行った。その後、すべてのうつ病患者に対して標準的な薬物治療アルゴリズムに準じた治療を行った。うつ病の評価には、ハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) を用いた。HRSD は治療開始前 (Time 0) とその 6 週間後 (Time 1) に測定した。Time 0 の HRSD 得点を共変量として、Time 1/Time 0 の HRSD 得点の変化率と連合記憶課題における脳活動との相関を全脳において検討した。また PPI 解析を用いて海馬と前頭前野との結合性を評価した。

相関解析では、海馬後部付近と左背外側前頭前野において HRSD の変化と脳活動に相関が認められ、これらの領域の活動が高い個人ほど、HRSD はより低下していた。PPI 解析において、うつ病における海馬と他領域の結合性と HRSD の変化の関連を検討したところ、左の外側前頭前野と海馬の結合性は HRSD の変化と負の相関を示した<sup>15)</sup>。

相関解析では海馬後部の活動が HRSD の変化と負の相関を示し、海馬活動の高い個人ほど治療反応性は良くなっていた。また結合解析においても、海馬と左前頭前野の結合性と HRSD の変化には負の相関があり、この結合性が高いほど治療反応性は高かった。これらの結果は、海馬の活動および海馬と外側前頭前野の結合性がうつ病の標準的薬物治療に対する治療反応性を予測する可能性を示唆している。

### V-2. うつ病の脳機能は臨床的な回復に一致して回復する (図 2)

われわれは、言語流暢性課題を用いてこれまでうつ病の様々な病期において fMRI により脳機能測定を行ってきた。今回は、これらの研究を総括し、うつ病の脳機能はいつ回復するかについて考えてみたい。

まず、先述したように急性期のうつ病を対象とした検討では、健常者と比べてうつ病では左前頭前野の活動は明らかでなく、前帯状回の活動はみられなかった<sup>13)</sup>。



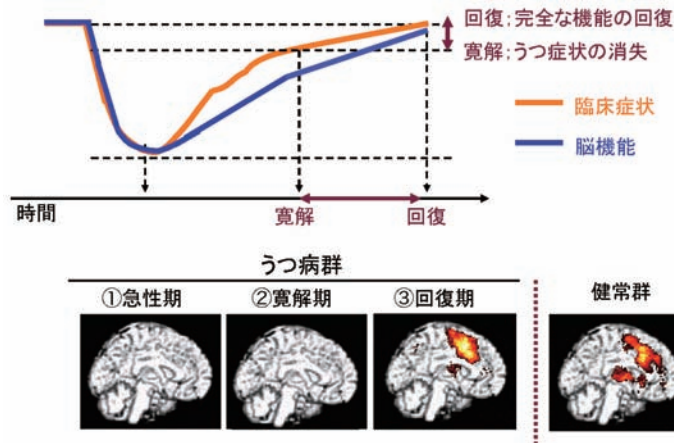


図2 うつ病の脳機能は寛解ではなく回復に一致している

次に、われわれは、うつ病の急性期においてみられたこの賦活低下が、寛解期にも持続しているのかを調べるため、寛解 (HRSD 7点以下) に至ったうつ病および年齢・性別をマッチングさせた健常者を対象に同様の検討を行った<sup>14)</sup>。その結果、寛解時にも、左前頭前野や前帯状回の活動は十分改善していないことが示唆された。

さらに、少なくとも3ヶ月以上寛解を維持している現在回復期にある症例を対象に同様の検討を行った。またこの検討ではうつ病の対象を、過去のうつ病相数により、単一エピソードおよび反復エピソードにわけて解析した。その結果、単一エピソードのうつ病では健常者と同等の賦活を認めたが反復エピソードでは、健常者に比し被殻・左外側淡蒼球・前帯状回・右内側前頭回の、また単一エピソードに比し前帯状回の賦活低下を認めた<sup>24)</sup>。すなわち、初回エピソードの場合には回復期には脳機能も回復しているが、再発を繰り返す群においては回復期にも脳機能の回復が十分でない可能性が考えられた。

この知見に関連して、うつ病よりも再発の多い双極性障害を対象として言語流暢性課題を用いて同様の検討を行った。その結果、長期の寛解を維持しているにもかかわらず、双極性障害において左内側前頭回、左前帯状回において健常者と比較

して有意に活動性が低下していたこと、さらにこれらの領域の活動はGAFスコアと正の相関を示していたことが明らかになった<sup>32)</sup>。

以上の研究結果より、うつ病の臨床症状と脳機能の回復にはタイムラグがある。すなわち、うつ病の脳機能は、臨床症状のなくなった寛解ではなく、寛解が一定期間維持され、機能的な回復がみられた段階で回復する。また、うつ病の脳機能はうつ症状の消失した寛解ではなく、機能的回復に一致しているものと考えられた。さらに、再発を繰り返している群では、回復期においても脳機能は十分改善しておらず、再発を繰り返すことにより、脳の脆弱性と関連している可能性も推定された。この検討は、異なる対象から得られた知見を重ね合わせたものであるため、今後、同一の症例を対象として異なる時期に複数回の脳機能測定を行い、本研究結果を検証していく必要があるが、産業精神医学をはじめとして多くの領域で、うつ病の回復や復職の目安や指標が求められており、重要な知見と考えられた。

## VI. セロトンは将来の報酬への見通しを調節する (図3)

これまで行われた生化学的、神経内分泌学的、死後脳研究などから、中枢セロトニン神経系とう

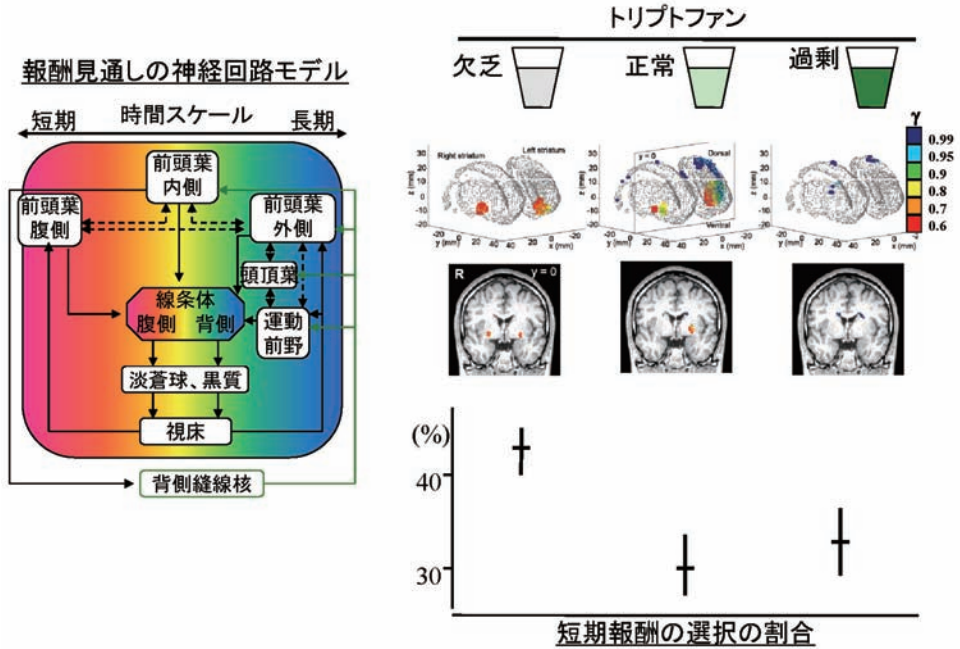


図3 セロトニンは報酬見通しを調節する

うつ病の病態の関連が指摘されている<sup>8)</sup>。特に、急性トリプトファン欠乏処置 (acute tryptophan depletion : ATD) は、一過性の中枢セロトニン機能低下を引き起こす手法とされるが、未服薬やSSRI治療により寛解したうつ病患者で、うつ症状の再燃を引き起こすことが明らかであり、このATDによる抑うつ症状の再燃は、うつ病にかなり特異的な知見と考えられている<sup>3)</sup>。

一方、これまでの動物実験の結果から、セロトニンが「将来の報酬への見通し」機能の調節に関与していることが明らかになっている。すなわち、ラットにおいてセロトニンの機能低下した条件では、遠い将来まで待たないと得られない報酬よりも、手っ取り早く得られる報酬を好む傾向を引き起こすことが証明されている<sup>12)</sup>。報酬が得られるまでに時間を要する場合、報酬は実際の量や金額よりも“値引き” (discount) して評価される。2つ以上の選択肢がある場合、より大きい価値として評価された報酬を選択することになる。この値引きが、セロトニン低下により大きくなるため、

将来の報酬への見通しが困難となるものと考えた。ヒトにおいてもラットと同様に、周囲の状況や現在の行動から、即座に得られる結果と長期的な結果の双方の予測をもとに行動を選択している。例えば受験勉強においては、今は大変だけど、将来の何らかの報酬 (志望校合格) を期待して日々の努力を行っている。これに対して、将来の何らかの報酬 (希望) が持てなければ、短絡的な行動をとったり、全く動かないという行動選択が行われる。

そこで、われわれはこの機能仮説を検証するための端緒として、健常者を対象にすぐ得られる小さな報酬と、時間をおいてももらえる大きな報酬のいずれかを選択している際の脳活動をfMRIにより測定した。さらにセロトニンの影響を検討するために、前駆物質であるトリプトファンの調節を行った。

脳賦活課題は、白色・黄色の、黒いモザイクに覆われた四角形を提示し、ボタンを押すことにより選択した色の四角形を覆うモザイクの量を減ら

していき、すべてのモザイクが消えたときに報酬（白色では少額の、黄色では高額報酬）が獲得できる課題である。各試行の初めに提示されるモザイクの量により、少額・高額それぞれの報酬が得られるまでの遅延時間が異なる。制限時間内に獲得できる合計金額が最多になるような選択を学習させた。

その結果、短期報酬予測条件では前頭葉の下部や大脳基底核の一部に、長期報酬予測条件では前頭葉の外側部や頭頂葉、大脳基底核、小脳、またセロトニン起始核である縫線核にも活動の増加がみられた。これらの結果から、短期と長期の報酬予測時には脳の異なる部位が活動すること、前頭葉側部、島皮質、線条体といった活動部位において、短期報酬予測条件は下部、長期報酬予測条件は上部といった位置的な関係が存在することが明らかになった<sup>25)</sup>。さらに、トリプトファンの調節によりセロトニン機能を変化させ、脳活動の変化を測定した。その結果、線条体で腹側から背側にかけて報酬予測の時間的スケールマップ（短期は腹側部、長期は背側部）を認めたこと、トリプトファン欠乏条件では線条体腹側部で短期時間スケールとの相関およびトリプトファン過負荷条件で線条体背側部と長期時間スケールとの相関が認められた。すなわち、セロトニン機能が低下した状況では報酬予測が短時間スケールとなり、セロトニン機能が亢進した状況では長時間スケールに切り替わる可能性を示唆している<sup>26)</sup>。また心理行動データから、トリプトファン欠乏条件では報酬の見通しが短視眼的となり、短期小報酬を選択する割合が増加することが明らかになった<sup>21)</sup>。すなわち、「報酬への見通し」機能は線条体においてセロトニンによって調節を受けるものと考えられた。

これまでの結果から、特にセロトニンが低下した状況では、「将来の報酬への見通し」が立たず、短期的な報酬予測が主体となり、短期的な報酬選択を行う。これらのことは、うつ病でみられる「何をしてもうまくいかないから何もしない」といった行動や長期的な視点に欠けた短絡的な行動（自殺、衝動行為）に関連しているものと考えら

れる。

## VII. 認知行動療法の作用機序 (図 4)

最後に、実際にうつ病を対象とした認知行動療法 (CBT) 前後での脳機能の変化について紹介する。CBT は高次認知機能を担う大脳皮質を介して情動の中核である辺縁系の機能を変容することが推定されている。しかしながら、その神経科学的作用機構は明らかになっていない。本研究ではうつ病に対して CBT を行い、その前後で情動価を持つ自己関連付け課題を課して脳機能画像の測定を行った。さらにネットワーク解析により、CBT が脳領域間の機能的結合性にも影響するかどうか検討することにした。

うつ病患者 15 例と健常者 13 例を対象とした。うつ病患者には 12 週間の CBT を行い、その前後で fMRI により脳機能画像測定を行った。CBT は心理教育、非機能的認知の再検討、生活目標の設定などの治療コンポーネントより構成されるプログラムである<sup>11)</sup>。健常者は 12 週間の間隔を空けて 2 回の脳機能画像測定を行った。課題は先述した情動価を持つ刺激語による自己関連付け課題を行った<sup>30)</sup>。

うつ病患者の重症度 (BDI) は、CBT 前では平均 20.0 点  $\pm$  8.9 点、CBT 後では平均 12.0  $\pm$  6.9 点で CBT によりうつ症状は有意に改善した。さらに、うつ病ではネガティブ刺激語が自分に当てはまると答えた割合が、CBT 後では有意に低下した。脳機能の変化に関してはうつ病で CBT 後のネガティブ刺激に対する自己関連付け時の内側前頭前野および腹側前帯状回の活動が有意に低下した。PPI によるネットワーク解析からは、ネガティブ刺激に対する自己関連付けの内側前頭前野、腹側前帯状回、扁桃体のネットワークの機能的結合性が CBT 後には低下することが示された。健常者では 12 週前後での有意な脳活動やネットワークの機能的結合性の差は検出されなかった (未発表データ)。

本研究の結果から、うつ病において CBT が自己に対するネガティブな認知と関連した脳機能を

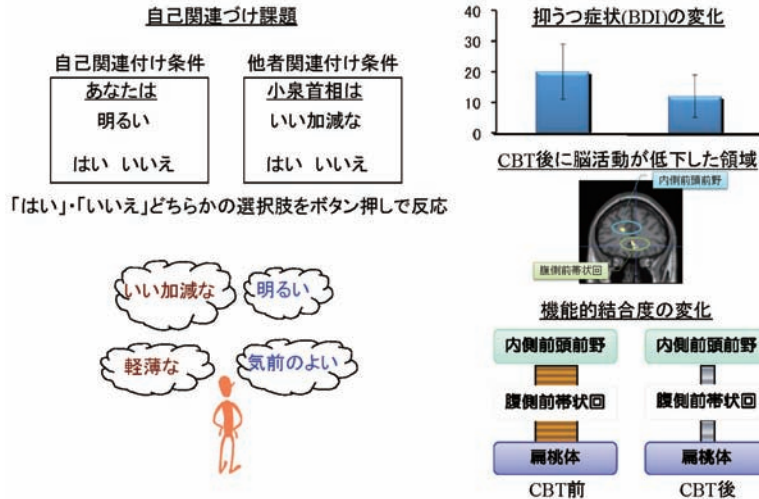


図4 認知行動療法の作用機序

変容し、抑うつ情動処理を抑制したと考えられる。また、ネットワーク解析の結果から、CBTが単一の脳領域だけでなく内側前頭前野-腹側前帯状回-扁桃体ネットワークによる情動調整の機能障害を変容し、脳領域間のネットワークの結合性に認知行動療法が影響することが明らかになった。

### VIII. おわりに

本稿では、われわれの研究結果を踏まえ、うつ病の病態に関連した脳内基盤について考察した。うつ病の全容を描出するにはいまだほど遠い状況ではあるが、脳画像解析手法の進歩により、うつ病の病態に関わる様々な神経回路が少しずつ明らかにすることができるようになってきた。今後は、これまで得られた結果をふまえ、よりうつ病に特異的な課題を作成していくことが重要と考えられる。そのいくつかを組み合わせることで、うつ病に特異的な神経回路を同定することが可能となる。その上で、はじめて幅広いうつ病の異種性を、脳活動レベルから検証することができるようになる。また、これらの研究の進展に伴い、例えば、虚血性心疾患の心エコーや心臓カテーテル検査に匹敵するような治療戦略を選択で

きるような精密な臨床検査をうつ病においても創出することや、逆に、患者自身がうつ症状のセルフモニタリングに自ら使用したり、精神医学領域以外での補助的診断として利用可能な簡便な神経心理学的検査（PCゲーム）を新たに作り出すことも可能となるであろう。今後、脳機能画像手法を用いてうつ病の客観的な評価が可能となれば、有効な治療法の確立も可能となるであろう。本稿がうつ病の病態に興味を持つ人だけでなく、うつ病の治療にたずさわる方々の参考になれば幸いである。

### 文 献

- 1) Anand, A., Li, Y., Wang, Y., et al.: Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 57; 1079-1088, 2005
- 2) Beck, A.T.: *Depression Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*. Hoeber, New York, 1967
- 3) Delgado, P.L.: Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, 61 (Suppl 6); 7-11, 2000
- 4) Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., et al.: A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 12; 3628-3641, 1992

5) Drevets, W.C., Price, J.L., Furey, M.L.: Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 213; 93-118, 2008

6) Eisenberger, N. I., Lieberman, M.D., Williams, K.D.: Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302; 290-292, 2003

7) Giles, D.E., Shaw, B.F.: Beck's cognitive theory of depression: convergence of constructs. *Compr Psychiatry*, 28; 416-427, 1987

8) Hasler, G., Drevets, W.C., Manji, H.K., et al.: Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29; 1765-1781, 2004

9) Kendler, K.S., Thornton, L.M., Gardner, C.O.: Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis. *Am J Psychiatry*, 157; 1243-1251, 2000

10) Kurotaki, M., Shirao, N., Yamashita, H., et al.: Distorted images of one's own body activates the prefrontal cortex and limbic/paralimbic system in young women: A functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 59; 380-386, 2006

11) Matsunaga, M., Okamoto, Y., Suzuki, S.I., et al.: Psychosocial functioning in patients with treatment-resistant depression after group cognitive behavioral therapy: results from a 12 month follow-up study (in submitted)

12) Mobini, S., Chiang, T.J., Al-Ruwaitea, A.S., et al.: Effect of central 5-hydroxytryptamine depletion on intertemporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology (Berl.)*, 149; 313-318, 2000

13) Okada, G., Okamoto, Y., Morinobu, S., et al.: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*, 47; 21-26, 2003

14) Okada, G., Okamoto, Y., Ueda, K., et al.: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63; 423-425, 2009

15) 岡本泰昌, 小野田慶一, 岡田 剛ほか: 海馬機能画像からみたうつ病の治療反応性予測—fMRI 研究—. *精神薬療基金年報第 41 集 (印刷中)*

16) Onoda, K., Okamoto, Y., Shishida, K., et al.:

Anticipation of affective image modulates visual evoked magnetic fields (VEF). *Exp Brain Res*, 175; 536-543, 2006

17) Onoda, K., Okamoto, Y., Shishida, K., et al.: Anticipation of affective images and event-related desynchronization (ERD) of alpha activity: an MEG study. *Brain Res*, 1151; 134-141, 2007

18) Onoda, K., Okamoto, Y., Toki, S., et al.: Anterior cingulate cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture. *Neuropsychologia*, 46; 102-110, 2008

19) Onoda, K., Okamoto, Y., Yamawaki, S.: Neural correlates of associative memory: the effects of negative emotion. *Neurosci Res*, 64; 50-55, 2009

20) Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., et al.: Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci*, 26; 1-12, 2009

21) Schweighofer, N., Bertin, M., Shishida, K., et al.: Low serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. *J Neurosci*, 28; 4528-4532, 2008

22) Sekida, M., Yamashita, H., Okamoto, Y., et al.: Effect of acute stress on the neuromagnetic mismatch field in patients with depression (in submitted)

23) Surguladze, S., Brammer, M.J., Keedwell, P., et al.: A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 57; 201-209, 2005

24) Takami, H., Okamoto, Y., Yamashita, H., et al.: Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15; 594-603, 2007

25) Tanaka, S.C., Doya, K., Okada, G., et al.: Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nature Neurosci*, 7; 887-893, 2004

26) Tanaka, S.C., Schweighofer, N., Asahi, S., et al.: Serotonin differentially regulates reward predictive striatal activities in short and long time scales. *PLoS One* 2; e1333, 2007

27) Tavares, J.V., Drevets, W.C., Sahakian, B.J.: Cognition in mania and depression. *Psychol Med*, 33; 959-967, 2003

- 28) Taylor-Tavares, J.V., Clark, L., Cannon, D.M., et al.: Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry*, 62; 917-924, 2007
- 29) Tham, A., Engelbrektson, K., Mathe, A.A.: Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 58; 26-29, 1997
- 30) Yoshimura, S., Ueda, K., Suzuki, S.I., et al.: Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. *Brain Cogn*, 69; 218-25, 2009
- 31) Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., et al.: Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J Affect dis*, Epub ahead of print, 2009, Jun 9
- 32) Yoshimura, Y., Okamoto, Y., Kinoshita, A., et al.: Psychosocial functioning are correlated with activation of ACC and DLPFC during the verbal fluency task with in the euthymic bipolar disorders (in submitted)
-

## Functional Brain Basis of Pathophysiology in Depression

Yasumasa OKAMOTO

*Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University*

Recently, numerous brain imaging studies have been performed to clarify the pathophysiology of depression. These studies suggest that the neural network, physiological function, and their interaction are related to the development of depressive symptoms. In this article, we present our neuroimaging studies employing functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetoencephalography (MEG) on the functional basis of depression involving the brain. At first, because of the influence of stressful life events on depression, sex differences in the cognition of psychosocial stressors, the change in the sensory gating system under stressful conditions, and the mechanism of psychological ways to adapt to stressful events were examined. The results revealed the importance of prefrontal cortex (PFC) function in stress regulation. Next, some important changes in the PFC were shown in depression using well-known neuropsychological tasks and originally created tasks related to depressive symptoms. Moreover, these changes in the brain might be a possible biological marker of the treatment response and functional recovery. Then, we focused on the neurophysiological role of serotonin in higher cognitive function in the human brain. It was found that serotonin differentially regulated reward-predictive activities at different time scales in the striatum-PFC network. Finally, the brain mechanism of cognitive behavioral therapy (CBT) was examined. Brain activation in the PFC and functional connectivity between the PFC and amygdala on receiving negative emotional stimuli were weakened after CBT. From these findings, the functional basis of the pathophysiology of depression in the brain was discussed.

<Author's abstract>

<**Key words**: depression, pathophysiology, brain imaging, functional magnetic resonance imaging (fMRI), magnetoencephalogram (MEG), cognition, serotonin, stress, cognitive behavioral therapy>

---