特集：不安と情動のニューロイメージング

〈総説〉

抑うつ気分と海馬機能に関する高解像度機能的MRI研究

藤井 猛

国立精神・神経医療研究センター病院精神科

【はじめに】

うつ病は抑うつ気分と意欲低下を中核症状とし、自殺、休職などの原因となり社会的損失が非常に大きな疾患である（WHO, 2002）。うつ病の生物学的な病態解明および客観的な評価手法の開発が待たれ、現在も盛んに研究が行われている。うつ病の有力な病態仮説の一つである神経可塑性障害仮説では、ストレスにより体内でコルチゾールが過剰に分泌されて、脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現が低下し、ニューロンの神経突起が萎縮し、海馬歯状回（DG）でのニューロン新生が抑制されて、うつ病の発症に関与すると考えられている（Duman et al., 1999）。マウスにおいて、ニューロン新生の障害によって抑うつ様行動が増加することが示されている（Snyder et al., 2011）。新生ニューロンの機能の一つは、二つの類似した入力の記録時に相互干渉を防ぐこととされ、パターン分離と呼ばれる（Marr, 1971; Yassa & Stark, 2011）。ヒトにおいても、DG/CA3のパターン分離に関連した賦活は報告されているが（Bakker et al., 2008）、抑うつ気分との関連は不明であった。そこでヒトにおける海馬のパターン分離による賦活と抑うつ気分との関連を明らかにすることを目的に、健康成人を対象に高解像度機能的MRIを用いた研究を行った（Fujii et al., 2014）。その研究についてここで簡単に紹介する。

対象は精神疾患の既往のない成人27名（男性14名、女性13名、4名は課題成績不良等のため解析より除外）であった。遅延見本合わせ

課題遂行中の被験者の海馬の活動を高解像度の機能的MRIで計測した。Figure 1は遅延見本合わせ課題の一試行の例である。被験者は見本1と見本2の類似した二つの視覚刺激を記録し、遅延後に比較刺激が見本1と同一か、見本2と同一か、両方と同一か、いずれとも異なるか、ボタンで回答した。見本1と見本2の二つの刺激の類似度を試行ごとに低、中、高、同一の4段階に調節し、それによってパターン分離の負荷を変化させた。刺激の類似度の課題成績への影響を調べたところ、実際に類似度の高い条件ではほかの条件に比べて正答率が低下し、反応時間が延長した。類似度の高い条件のほうが、パターン分離の負荷が高く難易度が高かったと考えられた。

海馬の亜領域ごとの活動を検討するために、Duvernoy's atlas of hippocampus（Duvernoy, 1988）を参考にして、Figure 2Aのように各被験者の海馬の亜領域の分割（Subiculum：マゼンタ、CA1：緑、DG/CA3：青）を用手的に行った。Advanced normalization tools（Avants et al., 2011）を用いて被験者間で海馬の亜領域の位置合わせを行い、重回帰分析等にSPM8（Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK）を用いた。このようにして課題試行中の記録、保持、想起の各相の海馬亜領域

Figure 1 遅延見本合わせ課題

A

B

Figure 2 海馬の亜領域の分割とパターン分離関連した右 DG/CA3 の賦活

Figure 3 類似度に依存した海馬亜領域の賦活

の賦活を、低、中、高、同一の類似度ごとに推定した。

はじめに、刺激の類似度と海馬の亜領域の賦活の関係について検討した。記録時においてのみ、海馬の前方の両側の CA1 と右の DG/CA3 (Figure 2B) で刺激の類似度に依存して活動が変化する領域を認めた。右の DG/CA3 は同一条件で他の条件より賦活が小さいが、類似度が低い条件と高い条件で賦活に差がなかった。一方、両側の CA1 は同一条件が他の条件より賦活が小さいだけでなく、類似度が高い条件で低い条件より賦活が小さく、CA1 と DG/CA3 の賦活パターンは異なった (Figure 3)。さらに、

Figure 4 海馬亜領域の正答試行と誤答試行の賦活

Figure 5 記録時の DG/CA3 の賦活と抑うつ気分の負の相関

高い類似度の条件の正答試行時に、誤答よりも強い賦活を認めたのは DG/CA3 のみであった (Figure 4)。つまり、ラットやヒトを対象にしたパターン分離に関する先行研究 (Vazdarjanova & Guzowski, 2004; Leutgeb et al., 2007; Bakker et al., 2008) の結果を、本研究ではより遅延の短い遅延見本合わせ課題で再現し、DG/CA3 がパターン分離の成否に重要な役割を果たしていることを示した。

次に、パターン分離に関連した DG/CA3 の賦活とベック抑うつ尺度 (BDI) を用いて測定した抑うつ気分の関係を明らかにするために相関解析を行った。結果は BDI のスコアと DG/CA3 の賦活が有意な負の相関をし、抑うつ気分が強いほど、記録時の DG/CA3 の賦活が小さくなった (Figure 5)。この結果はラットでの研究と一致し、うつ病の神経可塑性障害仮説を支持した。

しかし、今回の研究は健常被験者を対象とし、うつ病の診断閾値下の抑うつ気分に関するものである。うつ病患者の抑うつ気分にも同様に DG/CA3 の機能低下が関与するかについては、現在継続中のうつ病患者を対象とした研究の結果を待つ必要がある。

以上、高解像度機能的 MRI を用いて海馬の DG におけるパターン分離に関する活動が抑うつ気分と関連することを示した研究について紹介した。今後もうつ病に関する画像研究が活発に行われ、病態解明やバイオマーカーの発見につながることを期待したい。

【文献】

- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 54(3), 2033–2044.
- Bakker, A., Kirwan, C. B., Miller, M., & Stark, C. E. L. (2008). Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*, 319 (5870), 1640–1642.
- Duman, R. S., Malberg, J., & Thome, J. (1999). Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*, 46(9), 1181–1191.
- Duvernoy, H. M. (1988). *The Human Hippocampus. An Atlas of Applied Anatomy*. Munich: J.F. Bergmann Verlag.
- Fujii, T., Saito, D. N., Yanaka, H. T., Kosaka, H., & Okazawa, H. (2014). Depressive mood modulates the anterior lateral CA1 and DG/CA3 during a pattern separation task in cognitively intact individuals: A functional MRI study. *Hippocampus*, 24(2), 214–224.
- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, 315 (5814), 961–966.
- Marr, D. (1971). Simple memory: A theory for archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 262 (841), 23–81.
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 476 (7361), 458–461.
- Vazdarjanova, A., & Guzowski, J. F. (2004). Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: Evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *The Journal of Neuroscience*, 24(29), 6489–6496.
- Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 515–525.
- World Health Organization. (2002). Causes of death and burden of disease estimates by country.