

課題番号： 21委-2

研究課題名： 気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究

主任研究者： 山田 光彦 国立精神・神経医療研究センター

分担研究者： 中林 哲夫 国立精神・神経医療研究センター

斎藤 顕宜 国立精神・神経医療研究センター

岡本 泰昌 広島大学

井上 猛 北海道大学

寺尾 岳 大分大学

吉村 玲児 産業医科大学

稲垣 中 慶應義塾大学

稲垣 正俊 国立精神・神経医療研究センター

## 1. 平成 22 年度の研究成果

当研究班では、国立精神・神経医療研究センターの高度・先駆的医療の推進に資する開発的研究を行う中核機能としての使命を効果的に果たすため、「うつ病の克服を目指した研究開発を行い、研究成果を高度先駆的医療に活かすための研究基盤をより強固なものとする」と目標を定め、DSM-IVに基づく大うつ病性障害に特に焦点を当て、「日常診療をより良いものにするための臨床疑問の解決」に向けて、精神医学領域のエキスパート、生物統計家らと学際的コミュニティを構築し共同研究を促進している。

先行モデル研究を基盤に、基本的脳システムに立脚した病態研究から、動物モデルを用いた行動研究、ヒトを用いた認知心理学的アプローチ、精神疾患の病態や治療プロセスまでを一連のステップとして捉え、検証の必要な新規作業仮説を構築し検討した。難治性患者への治療選択肢として、海馬機能の改善、白質病変の是正、グルタミン酸神経系・ドーパミン神経系を介する薬物療法の可能性が示唆された。また、難治性うつ病患者に Bipolar Spectrum と考えられる症例があり、気分安定薬による寛解率が高いことが明らかとなった。

## 2. 平成 23 年度の研究計画と期待される研究成果

DSM-IV に基づく大うつ病性障害に特に焦点を当て、プロジェクトベースで研究を進める。先行モデル研究を基盤に、基本的脳システムに立脚した病態研究から、動物モデルを用いた行動研究、ヒトを用いた認知心理学的アプローチ、精神疾患の病態や治療プロセスまでを一連のステップとして捉え、検証の必要な新規作業仮説を構築し検証する。具体的には、①グルタミン酸神経系・ドーパミン神経系を介する薬物療法及び気分安定薬の可能性の検討、②海馬後部及び左背外側前頭前野の脳機能画像、電気生理学的所見等の中間表現型の確立、③抗うつ薬による白質病変の変化を縦断的研究で確認、④産褥期うつ病の前向きコホート研究、⑤最重要な表現型である症状評価を適切に実施するための基盤研究、⑥わ

が国に最適なうつ病治療システム及び症例集積システム、⑦治療法についてのネットワークメタアナリシスについての検討等を実施する。また、うつ病の診断と治療法に関するわが国のエビデンス・レビュー拠点を実現する。

平成 23 年度より当研究班で実施される妊産婦を対象としたコホート研究では、約 600 例の登録を終了しており、生物学的により均一なうつ病サブグループを対象にした精神医学研究アプローチに既に着手している。平成 23 年度より分担研究者となる古川は、既にコクランライブラリに 13 本のレビューを掲載しているが、本研究で実施する大うつ病に対する精神療法についてのネットワークメタアナリシスに関する研究プロトコルを既に完成し、コクラン共同計画に承認されている。

## 3. 行政施策への貢献度

WHO Global Burden of Disease 2002 では大うつ病の障害調整生命年 (DALYs) が、がんや循環器疾患を抜き、すでに高所得国における第 1 位となっている。本研究成果は、実験動物、健常成人、うつ病患者等を対象とした生物学的研究から得られた知見をベッドサイド、ひいては日常臨床へと相互にトランスレーションするための基盤となる。

## 4. 研究発表

Yamada M, et al.: Neuroserpin is expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neuroreport*, 21: 138-42, 2010

Kunisato Y, et al.: Modulation of default-mode network activity by acute tryptophan depletion is associated with mood change: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res* 69: 129-34, 2011

Inoue T, et al.: Pramipexole for stage 2 treatment-resistant major depression: an open study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 34: 1446-9, 2010