

日本臨床精神神経薬理学会 海外研修員 研修完了報告書

平成 22 年度海外研修員

広島大学大学院 精神神経医科学 岡田 剛

研修先 : Department of Psychiatry, University of Michigan

研究テーマ: **Neuroimaging study to investigate the functional neuroanatomy of posttraumatic stress disorder with a view to developing better pharmacological treatment strategies**

私は 2011 年 7 月から 2013 年 7 月まで米国ミシガン州のミシガン大学精神医学講座に留学させていただき、Israel Liberzon 教授のご指導の下、研究を行いました。今回の研修の目的は、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) と情動-認知課題を用いて、心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic stress disorder: PTSD) 等ストレス関連性精神疾患における脳機能異常を明らかにするとともに、薬物による脳機能の変化を検討し、より良い薬物療法の発展に貢献できるような研究ストラテジーを学んでくることでした。

Liberzon 教授の研究室では、様々な情動-認知課題と fMRI を用いた脳機能測定をセルトラリンなど既存の薬物療法や、長時間暴露法などの心理療法、ニューロステロイドやコルチゾールなどまだ脳内での情動-認知機能における役割が明らかになっていないものの有効な薬物療法としての可能性を秘めた薬物の投与等と組み合わせた多くの研究プロジェクトが計画され進行中ですが、この中から、私の研修目的に沿った研究を効率的に行えるプロジェクトを相談させていただき、Liberzon 教授

の勧めにより、まずは PTSD 患者の情動-認知機能にコルチゾール(ハイ
ドロコルチゾン 100mg)投与が及ぼす影響を、fMRI と情動-認知課題を
用い、counter-balanced, placebo-controlled, double-blind,
within-subject design で検討する研究プロジェクトに参加させていただく
こととなりました。

コルチゾールが情動-認知機能に与える影響はまだ十分明らかになっ
ていませんが、健常者においてコルチゾール投与の影響を検討した研究
の最近の Review では、コルチゾール上昇の急性効果は、行動目的の
達成と無関係な脅威刺激に対する自動的な反応を抑制し、ストレスに
対するコーピングを促進することが示唆されており、臨床的な研究におい
ては、10mg/日ハイドロコルチゾンの服用で慢性 PTSD 患者の主要症状
が有意に改善したことや、交通事故後の患者を対象とした研究で、その
後 PTSD を発症した群は発症しなかった群と比較して有意に尿中のコル
チゾール値が低かったこと、trauma 直後に 100mg ハイドロコルチゾンを投
与すると、その後の PTSD 発症率が有意に減少したことなどが報告され
ています。

しかし、動物実験などではコルチゾールの過剰な効果が、PTSD の病
態に逆に関与していることも示唆されており、コルチゾールが脳のどのよ
うな領域にどのように作用して、情動や認知機能に影響を及ぼすのか、
またその効果は健常者と PTSD 患者で異なるのかなどはほとんど検討さ
れていませんでした。

そこで、今回私たちは情動-認知制御課題と fMRI を用いて、コルチゾ
ールが情動-認知機能に関する神経回路におよぼす影響を健常者と
PTSD 患者で比較検討しました。情動-認知制御課題は怒りや恐怖の
表情を情動刺激として、表情の顔が男性か女性かの性別判断をしてい

る時、注意を背景刺激にシフトしている時、表情の顔が好きか嫌いかの評価をしている時の3つ文脈で情動刺激に対する反応を測定する課題を用いました。検討の結果、健常者ではコルチゾールの投与により背景刺激に注意を向ける際の海馬の賦活機能が上昇するのに対しPTSD患者では逆に低下すること、情動刺激に評価を加える際の膝下部前帯状回の賦活がPTSD患者においてのみ特異的に、コルチゾール投与後に上昇すること、などが明らかになりました。

コルチゾールは、情動制御に関与する脳領域に直接作用し、ストレス適応に重要な役割を果たしていると考えられ、不安障害に対する治療効果も検討されるようになっていますが、今回の検討からは同量のコルチゾールの投与によりPTSD患者では、情動制御に関与する脳領域が健常者とは異なる調節を受けることが示唆され、下がっているものを単に補充すれば良いというものではなく、感受性の違い等を考慮に入れて用量等も検討する必要があると考えられました。

視床下部-下垂体-副腎皮質(hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA)系の変化はうつ病など他のストレス関連性精神疾患でもみられ(うつ病ではネガティブフィードバックが減弱、PTSDでは増強と異なる方向性の異常が主に報告されているのも非常に興味深いところです)、重要性は認識していましたが、その脳内での役割について留学前はあまり意識してきませんでした。しかし、コルチゾールが単にストレスに対する反応の結果として上昇するのではなく、ストレス時に上昇することで情動-認知機能を変化させ、健常者においては適応的なストレスコーピングに重要な役割を果たしている(もちろん持続的なコルチゾール上昇は有害ですが)ことが近年の研究からも示唆されています。今回の研修により、PTSDなどストレス関連性精神疾患に対するより良い薬物療法を検討す

るうえで、HPA 系の機能とコルチゾールなどストレス関連ホルモンの脳内での役割を考慮にいれて検討を行うことは非常に重要であると再認識しております。また留学中には、上記の研究プロジェクトとは別に、社会・経済的な地位 (Socioeconomic status: SES) などが異なる生育環境で育った健常成人を対象に同様の課題を用い、HPA 系を効率的に賦活することが知られている Trier Social Stress Test (TSST) 後に fMRI による脳活動の測定 (唾液中コルチゾールを TSST 前に 2 回、fMRI 測定の直前に 1 回、fMRI 測定後に 2 回合わせて測定) を行い、SES と関連した生育環境とコルチゾールの反応の関連を検討するとともに、コルチゾール反応の違いが、ストレス負荷時の情動-認知機能にどのように影響するかを検討するプロジェクトにも並行して参加させていただいたり、PTSD 患者のセルトラリンに対する治療反応性と関連する脳機能画像所見を double-blind で検討する大規模プロジェクトを見学させていただいたり、他にも多くの経験をさせていただきました。

この度の研修に関連した論文は、現在査読中あるいは投稿準備中ですが、成果の一部を下記学会で発表予定です。このような貴重な機会をいただきました日本臨床精神神経薬理学会の先生方に心から感謝いたします。今回の経験を生かして、臨床精神神経薬理学の発展に貢献できるよう、引き続き研究と臨床に励んでまいりたいと思いますので、今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

Go Okada, Sean T. Ma, S. Shaun Ho, Stephen Taylor, James L. Abelson, Israel Liberzon

The effect of hydrocortisone on emotion regulation neurocircuitry in patients with PTSD

The 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), San Diego, USA, Nov. 9 – Nov. 13 (2013)

Sean T. Ma, Go Okada, S. Shaun Ho, Stephen Taylor, James L. Abelson, Israel Liberzon

Cortisol modulation on emotion regulation neurocircuits in healthy subjects

The 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), San Diego, USA, Nov. 9 – Nov. 13 (2013)