

特集 1 うつ病の解明と新規治療標的の探索—基礎と臨床の双方向アプローチ—

1. うつ病の発症におけるストレスの役割

堀 弘明*

抄録：ストレス社会ともいわれる現代社会において、過剰なストレスからうつ状態やうつ病を呈する者は多い。ストレスやうつ病に関連して生じる生物学的異常には種々のものが報告されており、とりわけストレス応答に重要な役割を担う生体システムである視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系および免疫炎症系の異常が鍵を握ると考えられている。しかし、うつ病における HPA 系や炎症系の知見には不一致が存在し、病因・病態の解明には至っていない。

筆者らは、うつ病におけるストレスの関与を明らかにすることを目的として、HPA 系と炎症系を標的とした検討、および末梢血 RNA を用いたデータ駆動型のトランスクリプトーム解析を行ってきた。とりわけ幼少期逆境体験やパーソナリティ特性、概日リズムに着目した検討を行った。その結果、人生早期に始まる強度のストレスや長期・反復性のストレスによって心理的・身体的なストレス脆弱性が形成されることが、うつ病発症に至る重要な経路の一つである可能性が示唆された。

日本生物学的精神医学会誌 33 (4) : 148-154, 2022

Key words : depression, stress vulnerability, transcriptome, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, inflammation, circadian rhythm, adverse childhood experiences

はじめに

現代はストレス社会といわれ、メンタル不調からうつ状態を呈する者は多数存在し、実際うつ病の患者数は増加している (厚生労働省「精神疾患のデータ」による)。ストレスはうつ病の発症や増悪の主要な誘因であることから、うつ病の病因にはストレス脆弱性が関与することが想定される。

ストレスやうつ病に関連して生じる生物学的異常には種々のものが報告されているが、中でもストレス応答に重要な役割を担う生体システムである視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系および免疫炎症系の異常が鍵を握ると考えられている^{2,5)}。しかし、うつ病における HPA 系や炎症系の知見には不一致が存在し、病因・病態の解明には至っていない。その理由として、うつ病は異種性を伴う疾患であることや、cortisol や interleukin-6 などの HPA 系・免疫炎症系の主要分子には概日リズムが存在すること、

さらに、HPA 系・免疫炎症系のほかにも多くのシステム・分子が関与する可能性などが考えられる。

筆者らは、うつ病におけるストレスの役割を明らかにすることを目的として、HPA 系と炎症系を標的とした検討、および末梢血 RNA を用いたデータ駆動型のトランスクリプトーム解析を行い、とりわけ幼少期逆境体験やパーソナリティ特性、概日リズムに着目した検討を行った。以下ではその主要な結果を紹介し、うつ病の病因について考察したい。

1. うつ病の異種性

うつ病に異種性が存在するという考えは広く受け入れられており、種々の視点からの亜型分類が提唱されている。例えば米国精神医学会による「精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition : DSM-5)」では、「抑うつ障害群」の大分類に複数

Role of stress in the development of depression

*国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 行動医学研究部 (〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1) Hori Hiroaki : Department of Behavioral Medicine, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

【堀 弘明 E-mail : hori@ncnp.go.jp】

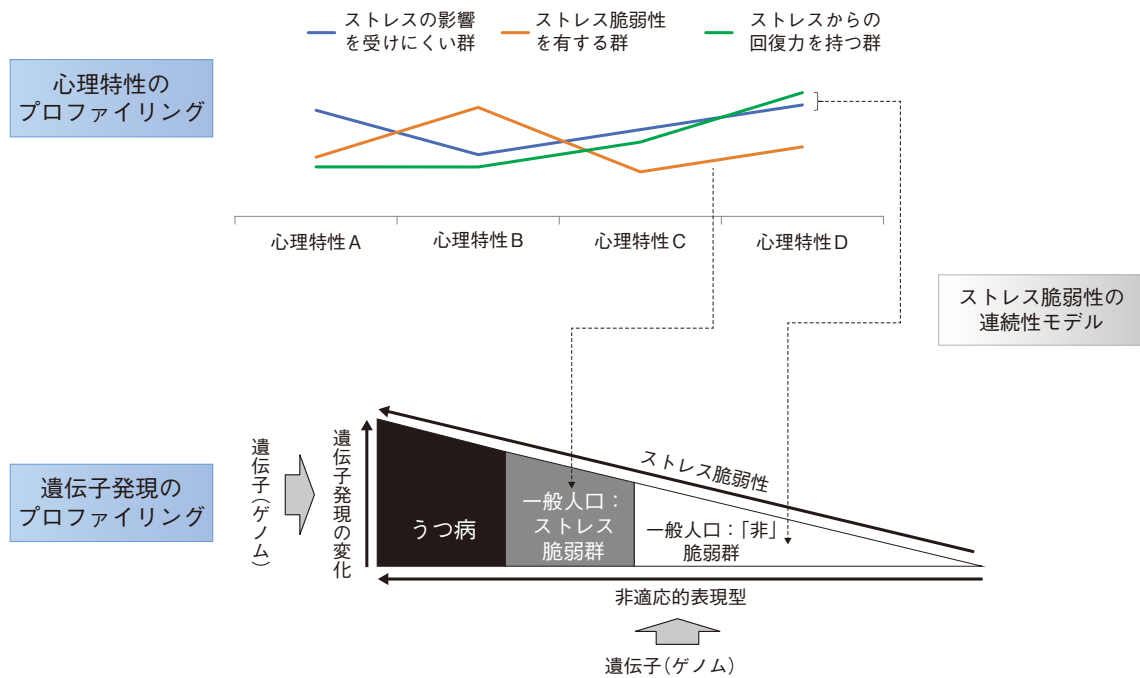


図1 ストレス脆弱性についての心理特性と遺伝子発現の統合プロファイリングの模式図

図・上：ストレス脆弱性に関連した心理特性に基づく一般人口の分類についての概念図。質問紙で評価した複数のパーソナリティ次元に対して潜在プロファイル分析を適用し、3つの異なるストレス脆弱性プロファイルを特定した（実際のプロファイルを模式化した図）。

図・下：心理特性によるストレス脆弱性分類は遺伝子発現プロファイルに対応しているという仮説。ストレス脆弱性は健常者からうつ病患者にかけて連続的に分布していると想定される。遺伝子発現プロファイルには遺伝的要因も関与する。

の下位診断が含まれている。その中でもメランコリー型うつ病と非定型うつ病は、「気分反応性の無 vs 有」「不眠 vs 過眠」など、症状の対比が明確な亜型分類であることから、ストレスに関連した生物学的特徴の異同が検討されている。HPA系については、メランコリー型うつ病は cortisol 高値や glucocorticoid receptor (GR) の感受性低下を呈するのに対し、非定型うつ病では cortisol が正常～低値であり GR の感受性は亢進することが報告されている^{4, 14)}。筆者らも、うつ病患者を対象に、自記式質問紙により評価した心理特性と、薬物負荷試験の一つである dexamethasone/CRH テストを用いて測定した HPA 系動態の関連を検討し、同様の結果を得た。すなわち、協調性のパーソナリティ特性が高い患者や回避のストレス対処方略をあまり用いない患者では cortisol の非抑制（= cortisol 高値）を呈するのに対し、協調性が低い患者や回避の方略を多く用いる患者では cortisol の過剰抑制（= cortisol 低値）を呈することが見いだされた^{10, 11)}。これらの結果は、うつ病の表現型にみられる異種性はストレス反応に関連した生物学的な異種性に対応していることを示すものであり、HPA 系の評価がうつ病の重

型分類に有用である可能性を示唆している。cortisol が長期にわたって過剰に分泌されると海馬の傷害を惹起しうするため、これが少なくとも一部のうつ病患者における海馬低体積や認知機能障害の原因の一部となっている可能性がある。他方、cortisol が低値である場合には、糖代謝や脂質代謝などの身体のエネルギーを動員することでストレスに対して適切に応答することができず、その結果、うつ病やうつ状態が遷延するのかもしれない。

2. ストレス脆弱性とうつ病

うつ病の病因が未解明であるのと同様、ストレス脆弱性の本態も不明である。ストレス脆弱性を明らかにするためには、心理学的な視点と生物学的な方法論の両方のアプローチが必要と考えられる。心理学的なストレス脆弱性は、パーソナリティ特性やストレス対処方略によって規定されると考えられるが、単一の特性によって決定されるというより、複数の心理特性によって形成される各個人のプロファイルが重要である可能性がある（図1・上）。一方、生物学的な視点からは、一つひとつは効果の小さな多

数の感受性遺伝子が環境要因と複雑な様式で相互作用することによってストレス脆弱性が形成されるものと想定され、そういったゲノムと環境の相互作用の全体像は遺伝子発現のプロファイルにスナップショットとして現れると考えることができるかもしれない。また、このようなストレス脆弱性は、健常者からうつ病患者へと連続的に分布していると推定される (図 1・下)。そこで筆者らは、ストレス脆弱性の表現型と分子基盤を統合的に解析し、さらにストレス脆弱性とうつ病の連続性を検討することを試みた。

まず健常者 455 名を対象に、質問紙で評価した多面的なパーソナリティ特性に対して潜在プロフィール分析を適用し、ストレス脆弱性の異なる 3 つのプロフィールを特定した。具体的には、ストレスの影響を受けにくい resistant な群、ストレス脆弱性を持つ vulnerable な群、およびストレスからの回復力を持つ resilient な群であった¹²⁾。次に、この 455 名の中から resilient, vulnerable, resistant 各群 20 名ずつ合計 60 名を、年齢・性別を 3 群間で揃えて抽出し、末梢血 RNA 検体をマイクロアレイ解析に供した。群間で発現が変動する遺伝子群を同定し、この遺伝子群に対してパスウェイ解析やネットワーク解析を適用することにより、複数のリボソーム遺伝子がストレス脆弱性に関連して顕著な発現上昇を示すことが明らかになった。そのなかで *RPL17* と *RPL34* に着目し、うつ病患者と健常対照者を比較するデザインでマイクロアレイデータ解析および逆転写定量 PCR を行った結果、うつ病患者は、健常者のストレス脆弱性に関連した発現上昇と同様の変動を示すことが確認された。また、うつ病が寛解した者における *RPL17* と *RPL34* の発現レベルは、うつ病患者と健常対照者の中間の値であった⁹⁾。

以上の結果は、特定のリボソーム遺伝子がストレス脆弱性およびうつ病に共通に関与する可能性を示唆している。なお、本研究では末梢血を用いてトランスクリプトーム解析を実施したが、うつ病患者の死後脳を用いて RNA-seq を行った先行研究においても、健常対照群に比べ患者群では眼窩前頭皮質でのリボソーム遺伝子発現亢進を示すこと、および発現変動遺伝子はリボソーム遺伝子群で構成されるパスウェイに集中していることが報告されている³⁾。さらに、社会的敗北ストレスによるうつ病モデルマウスの視床下部において、コントロールマウスの同部位に比較し、*RPL34* を含む多数のリボソーム遺伝子の発現亢進が報告されている¹⁶⁾。これらの知見から、ストレス脆弱性やうつ病に関連したリボソーム

遺伝子発現亢進は脳・末梢共通で認められるという可能性が考えられる。

3. 幼少期逆境体験とうつ病

うつ病の発症には、直近のライフイベントやストレスラーが関与していることが多い一方で、幼少期の生育環境が影響しうることも指摘されている。幼少期の逆境体験、とりわけ虐待やネグレクトを経験した場合、成人後にうつ病を発症しやすくなることが示されている¹⁵⁾。幼少期トラウマがどのようなメカニズムで長期的影響をもたらす、うつ病の発症につながるのかについて、多くの生物学的研究が行われている。例えば、幼少期に虐待などの逆境体験を経験した成人では HPA 系の異常が認められることが多数報告されており、それに一致して、ラットを用いた研究において、幼少期の劣悪な養育環境によって GR の promoter 領域の DNA メチル化が亢進し GR の発現量が低下することが示されている¹⁷⁾。

うつ病の表現型における重要な特徴の一つに、認知の偏り、すなわち認知バイアスがある。認知バイアスとは、感情的にニュートラルな情報に比べ、ネガティブな情報をよりよく記憶する (=記憶バイアス)、あるいはそういった情報により注意を向ける (=注意バイアス)、という偏りのことを指す。幼少期の虐待体験によってネガティブな認知バイアスが生じ、持続するようになる可能性も指摘されている¹⁾。筆者らも、健常女性 128 名を対象に、ドット・プローブ課題とよばれるコンピューター課題を用いて注意バイアスを測定し、Childhood Trauma Questionnaire で評価した幼少期被虐待体験との関連を検討した。その結果、幼少期に虐待体験を受けると、ネガティブな情報に対し、あるときには注意を過度に向け、またあるときには注意を過度に逸らすといったような、ネガティブな情報への注意の向け方が不安定で一貫性がなくなる「注意バイアス変動性」を呈することが見いだされた (図 2・左)。この注意バイアス変動性に関連する生物学的要因についても検討したところ、血中 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 濃度が注意バイアス変動性と正の相関を示した。さらに、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) をコードする *BDNF* 遺伝子 Val66Met 多型の Met allele を多く有する者ほど注意バイアス変動性が大きいこと (図 2・中)、また、Met allele を有する者が幼少期情緒的虐待を経験することで注意バイアス変動性がさらに大きくなること (図 2・右) が示された⁶⁾。これ

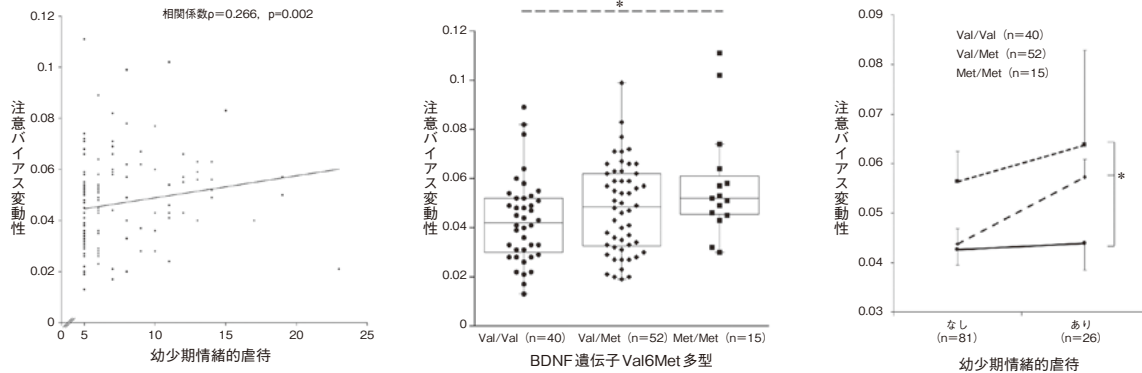


図2 幼少期情緒的虐待と注意バイアス変動性の関連

図・左：幼少期情緒的虐待と注意バイアス変動性の関連を示す散布図。

幼少期情緒的虐待は注意バイアス変動性と有意な正の相関を示した (Spearman's $\rho=0.266$, $p=0.002$)。

図・中：BDNF 遺伝子 Val66Met 多型間での注意バイアスの比較。

Val/Val 群 ($n=40$)、Val/Met 群 ($n=52$)、Met/Met 群 ($n=15$) の間で注意バイアス変動性を比較する、ドットプロットに重ねた箱ひげ図。アスタリスク (*) は、Met 対立遺伝子の数が増えるにつれ注意バイアス変動性が有意に大きくなることを示す ($p=0.021$; Jonckheere-Terpstra trend test による)。

図・右：注意バイアス変動性についての、Val66Met 多型と幼少期情緒的虐待の交互作用。

被験者を Childhood Trauma Questionnaire の情緒的虐待項目のカットオフ得点 (8/9) に基づき、「情緒的虐待あり」「情緒的虐待なし」群に分類した。エラーバーは標準誤差を示す。アスタリスク (*) は、Val66Met 多型と幼少期情緒的虐待の交互作用が有意であることを示す ($p=0.022$; 2元配置分散分析による)。

(文献6より改変)

らの結果は、幼少期被虐待体験がもたらしうる長期的な心理的・身体的影響の一端を明らかにし、そういった幼少期体験からうつ病をはじめとする精神疾患の発症へと至る経路の一部を示唆したものと考えられる。

4. 概日リズムの関与

うつ病では、朝特に不調になる、早朝覚醒を呈するなど、症状に日内変動がみられることも多く、そういった臨床症状から概日リズム障害の存在が示唆される。しかし、そのようなうつ病における概日リズム障害を実証的に検討した研究は少ない。筆者らは、うつ病の概日活動リズムを定量的に検討する目的で、アクチグラフという腕時計型の生体センサを用いて活動量を24時間・7日間連続で測定した。各被験者の1分ごとの活動量データをコサイナー法によって余弦曲線に回帰することで概日リズム指標を求め、それをうつ病患者と健常者と比較した結果、うつ病群で有意に概日活動リズムが平坦化していることが見いだされた⁸⁾。

概日リズムは、活動量-睡眠リズムに加え、内分泌・免疫系にも存在し、その代表的なものに cortisol や interleukin-6 (IL-6) の概日リズムがある。他方、これまでうつ病で HPA 系や炎症系を検討した研究のほとんどは、1日の中の特定の1時

点での測定に留まっている。うつ病の表現型の異種性に加え、cortisol や IL-6 の概日リズムが考慮されていないことが、研究間で知見が一致しない要因の一つとなっているのかもしれない。そこで筆者は、「ストレス関連精神疾患における cortisol や IL-6 の異常の中核的特徴は、概日リズムの平坦化にあるのではないか」という仮説を立て、幼少期被虐待体験と IL-6 の日内変動の関連を検討した。116名の健康成人を対象に、連続2日間にわたり、日常生活の中で1日5時点、すなわち、起床直後 (T1)、起床30分後 (T2)、正午付近 (11:30-12:30) (T3)、夕方 (17:30-18:30) (T4)、就寝前 (T5)、での唾液サンプリングを行い、各サンプルでの IL-6 濃度を ELISA 法により測定した。データ分析には2日間の平均値を用いた。IL-6 濃度の日内変動については、夜間がもっとも高く、午後から夕方にかけて低下するという、先行研究¹³⁾と同様のパターンが確認された (図3・左：破線)。IL-6 の日内変動パターンは、幼少期の情緒的虐待と有意に関連しており、虐待歴のない群では明確な日内変動が認められたのに対し (図3・左：青)、虐待歴のある群では日内変動が大きく減弱し、平坦化していた (図3・左：オレンジ)。さらに、この平坦化の主たる要因は、夜間の IL-6 濃度上昇の欠如にあることも明らかになった (図3・左：オレンジ)。日内変動の大きさの指標である1日5時点の IL-6 値の標準偏差につ

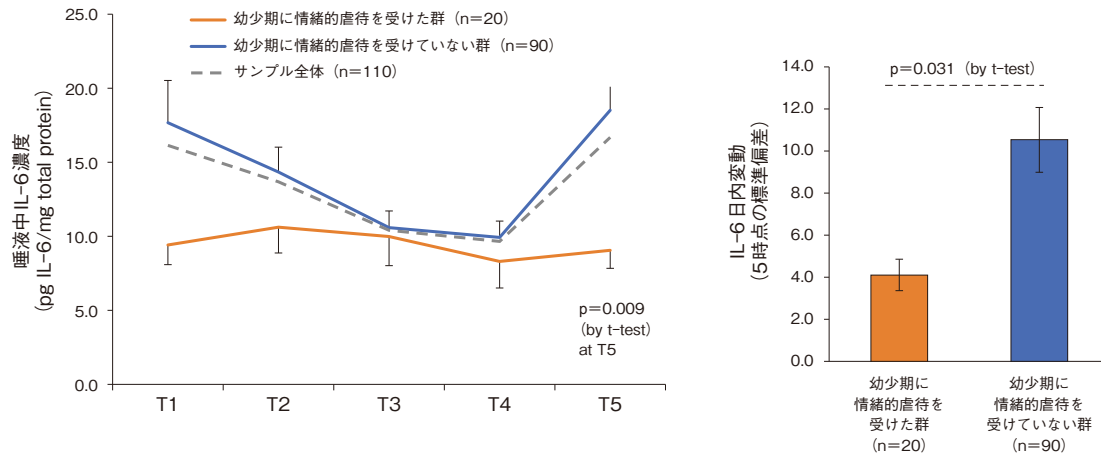


図3 幼少期情緒的虐待とIL-6日内変動の関連

図・左：1日5時点の各時点についての唾液中IL-6濃度の平均値。T5において群間に有意差が認められた (p=0.009；t-testによる)。

図・右：1日5時点の標準偏差で示されるIL-6濃度の日内変動。群間に有意差が認められた (p=0.031；t-testによる)。

エラーバーは標準誤差を示す。(文献7より改変)

いても、虐待歴のない群に比べ、ある群は有意に小さいという結果であった⁷⁾(図3・右)。これらの結果は、幼少期逆境体験が免疫システムに長期的な影響を及ぼす可能性について、概日リズムの視点から一つの示唆を与えるものと考えられる。

おわりに

うつ病は代表的なストレス関連精神疾患であり、病因や病態にストレスが関与することはある意味で自明ともいえる。筆者らは、うつ病におけるストレスの関与を明らかにすることを目的として、HPA系と炎症系を標的とした検討、および末梢血RNAを用いたデータ駆動型のトランスクリプトーム解析を行い、特に幼少期逆境体験やパーソナリティ特性、概日リズムに着目した検討を行った。一連の研究の結果、人生早期に始まる強度のストレスや長期・反復性のストレスによって心理的・身体的なストレス脆弱性が形成されることが、うつ病発症に至る重要な経路の一つである可能性が示唆された。

うつ病とストレスの研究では、人生早期からの環境要因、概日リズム、表現型・生物学的異常の異種性、といった視点が重要であり、それらを取り入れた検討によって、うつ病の病因解明に資する知見が得られるかもしれない。ただし、ヒトを対象とした研究では、生体脳サンプルを使用できない、侵襲性を伴う介入は実施できないものも少なくないなど、倫理上の限界も多い。そのため、動物を用いたうつ病研究も必要となる。ヒトでの研究と動物での研究

が双方向性に連携するためには、臨床経験やヒトでの研究の経験を通じて「うつ病(ないし精神疾患)の解明において何が重要な問題であり、それを解決するためにはどのような研究が必要なのか」についてのアイデアを持つ臨床研究者と、神経科学や分子生物学の最先端技術を有し「技術的に何をどこまで明らかにできるのか」を知る基礎研究者が、密接に協働することが重要であると考えられる。それによって、うつ病(精神疾患)の本態解明に必要な研究デザインおよびプロセスがみつかるとともに、各プロセスでの具体的な双方向性アプローチが明確になるものと期待される。

倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)」およびヘルシンキ宣言に則り、筆者の所属する研究実施機関である国立精神・神経医療研究センター倫理委員会ならびに共同研究機関の倫理委員会において承認を受けて実施した。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Bodenschatz CM, Skopinceva M, Ruß T, et al (2019) Attentional bias and childhood maltreatment in clinical depression—An eye-tracking study. J Psychiatr Res, 112 : 83-88.
- 2) Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al (2008)

- From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9 : 46-56.
- 3) Darby MM, Yolken RH and Sabunciyan S (2016) Consistently altered expression of gene sets in post-mortem brains of individuals with major psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*, 6 : e890.
 - 4) Gold PW and Chrousos GP (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression : high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7 : 254-275.
 - 5) Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23 : 477-501.
 - 6) Hori H, Itoh M, Lin M, et al (2021) Childhood maltreatment history and attention bias variability in healthy adult women : role of inflammation and the BDNF Val66Met genotype. *Transl Psychiatry*, 11 : 122.
 - 7) Hori H, Izawa S, Yoshida F, et al (2022) Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. *Brain Behav Immun*, 101 : 377-382.
 - 8) Hori H, Koga N, Hidese S, et al (2016) 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *J Psychiatr Res*, 77 : 27-34.
 - 9) Hori H, Nakamura S, Yoshida F, et al (2018) Integrated profiling of phenotype and blood transcriptome for stress vulnerability and depression. *J Psychiatr Res*, 104 : 202-210.
 - 10) Hori H, Teraishi T, Ota M, et al (2014) Psychological coping in depressed outpatients : association with cortisol response to the combined dexamethasone/CRH test. *J Affect Disord*, 152-154 : 441-447.
 - 11) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, et al (2013) Relationship of temperament and character with cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test in depressed outpatients. *J Affect Disord*, 147 : 128-136.
 - 12) Hori H, Teraishi T, Sasayama D, et al (2014) A latent profile analysis of schizotypy, temperament and character in a nonclinical population : association with neurocognition. *J Psychiatr Res*, 48 : 56-64.
 - 13) Izawa S, Miki K, Liu X, et al (2013) The diurnal patterns of salivary interleukin-6 and C-reactive protein in healthy young adults. *Brain Behav Immun*, 27 : 38-41.
 - 14) Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, et al (2018) Atypical depression and non-atypical depression : Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*, 233 : 45-67.
 - 15) Mandelli L, Petrelli C and Serretti A (2015) The role of specific early trauma in adult depression : A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry*, 30 : 665-680.
 - 16) Smagin DA, Kovalenko IL, Galyamina AG, et al (2016) Dysfunction in ribosomal gene expression in the hypothalamus and hippocampus following chronic social defeat stress in male mice as revealed by RNA-Seq. *Neural Plast*, 2016 : 3289187.
 - 17) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7 : 847-854.

■ ABSTRACT

Role of stress in the development of depression

Hori Hiroaki

Department of Behavioral Medicine, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

In today's stressful society, many people suffer from excessive stress, leading to subclinical and clinical depression. A variety of biological abnormalities associated with stress and depression have been reported, and among them, abnormalities in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and immune/inflammatory system, both of which are centrally involved in the stress response, are thought to hold the key. However, findings on the HPA axis and inflammatory system in depression are somewhat inconsistent, and its etiology and pathophysiology have not been elucidated.

To clarify the involvement of stress in depression, we have conducted studies targeting the HPA axis and inflammatory system, and also performed data-driven transcriptome analyses using peripheral blood RNA. In doing this, we focused on adverse childhood experiences, personality characteristics, and circadian rhythms. The results suggested that psychological and physical stress vulnerabilities caused by severe stress that begins early in life, and by long-term or repetitive stress, can represent one important route leading to the development of depression.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (4) : 148-154, 2022)
