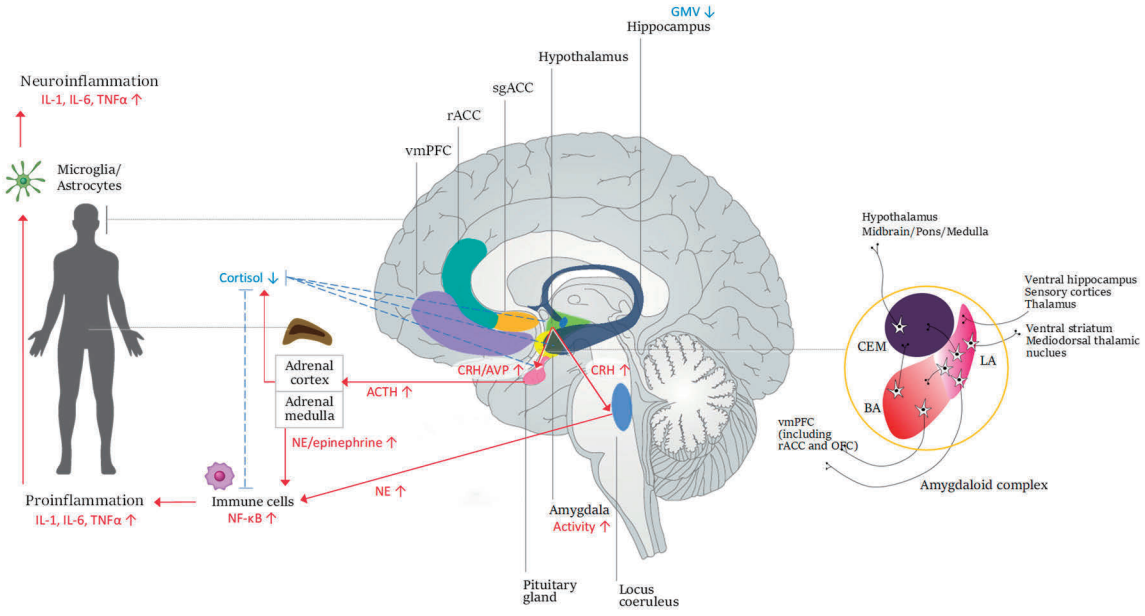
87　記憶バイアスの神経生物学的機序の解明とその臨床応用	袴田　優子

【目的】記憶バイアス（多数の刺激のなかでもネガティブな刺激はよく記銘・想起する一方、それ以外の時空間・感覚知覚詳細に関する文脈情報をよく思い出せない傾向）を持つ者は、不安障害やうつ病といったストレスに関連した精神障害を発症・増悪させやすいことが知られる。また幼少期に虐待など不適切な養育を受けた経験（ACEs）も同様に、不安障害やうつ病の発症リスクを高めることが知られる。本研究は、記憶バイアスや ACEs の神経生物学的機序、および不安や抑うつ症状に対する記憶バイアスを緩和する認知介入プログラムの有効性について検証することを目的とした。ここでは、研究期間中に公表された研究成果について、1. 記憶バイアスの神経生物学的機序、および 2. ACEs に関連する神経生物学的変異、の 2 つに分けて報告する。

【方法】本研究はヘルシンキ宣言および厚生労働省・文部科学省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、北里大学および関連施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。対象者は、18〜59 歳の主要な身体疾患および精神・神経疾患を持たない者であり、うち介入研究に参加した者はストレス関連精神障害に対する脆弱性の一つとして指摘される不安／抑うつになりやすい性格特性を平均より 1SD 以上高く有していた。参加者は、書面によるインフォームドコンセントを提供後、精神疾患診断構造化面接および認知機能検査、磁気共鳴画像（MRI：機能および構造画像）を受けた。また各種の心理質問票（ACEs の測定を含む）および行動課題を実施し、参加当日から 2 週間以内に自宅にて 1 日 5 時点連続 2 日間にわたり唾液採取を実施した。さらに介入プログラムに割り当てられた対象者は、所定のプログラムを 1 ヶ月間実施し、プログラム終了後から 2 週間以内に初回調査と同様の調査項目を受けた。

【結果】1. 記憶バイアスの神経生物学的機序について、不安および抑うつになりやすい人ほど、ポジティブな刺激と比べてネガティブな刺激を符号化しやすく、またそれを明確な想起意識なしに想起しやすかった。このネガティブな刺激に対する潜在的想起の個人差は、扁桃体外側基底核（BLA）と前帯状皮質膝下部（sgACC）との機能結合、そしてストレスホルモン・コルチゾールおよびノルアドレナリンの主要代謝産物（MHPG）との相互作用によって予測されることをヒトにおいて初めて示した。また 2. ACEs に関連する神経生物学的影響について、システマティックレビューを通して同定するとともに（下図）、ACEs と免疫・炎症系との関連について検証し、幼少期被虐待経験を有する者では、対照群と比べて、インターロイキン-6 の日内変動が鈍化していることを世界で初めて見出した。

ACEs がもたらす神経生物学的影響（Hakamata et al. Frontiers in Neuroendocrinology 2022 より抜粋）



87. 記憶バイアスの神経生物学的機序の解明とその臨床応用

袴田　優子

富山大学 医学部 医学科 臨床心理学・認知神経科学講座

Key words：扁桃体外側基底核，コルチゾール，ノルエピネフリン，幼少期被虐待経験，インターロイキン-6

緒　言

記憶バイアス（多数の刺激のなかでもネガティブな刺激はよく記銘・想起する一方、それ以外の時空間・感覚知覚詳細に関する文脈情報をよく思い出せない傾向）を持つ者は、不安障害やうつ病といったストレスに関連した精神障害を発症・増悪させやすいことが知られる。また幼少期に虐待など不適切な養育を受けた経験（ACEs）も同様に、不安障害やうつ病の発症リスクを高めることが知られる。本研究は、記憶バイアスやACEsの神経生物学的機序、および記憶バイアスを緩和することで不安や抑うつ症状の軽減を図る認知介入プログラムの有効性について検証することを目的とした。ここでは、研究期間中に公表された研究成果について、1）記憶バイアスの神経生物学的機序、および2）ACEsに関連する神経生物学的変異、の2つに分けて報告する。

1. 記憶バイアスの神経生物学的機序

アメリカの大規模調査によれば、一般人口の約 1／4 の人々が不安障害ないしうつ病を生涯に一度は経験すると報告される。また不安障害とうつ病は、高頻度に合併しやすいことが知られる。これらの精神障害を患っている者、また未発症でも不安になりやすく抑うつ的になりやすいパーソナリティ傾向を持つ者では、記憶バイアスを顕著に示すことが明らかになっている。記憶バイアスは、多数の情報のなかでもポジティブあるいはニュートラルな情報は度外視してネガティブな情報をより多く覚え思い出しやすいという特徴によって示されるが、これは情動記憶の形成過程に生じる偏りと関連すると考えられる。情動記憶形成にかかわる神経機序については、古くから基礎研究において精力的に検証されてきた。特に扁桃体（なかでも外側基底部）、そしてストレスと密接に関連するホルモンであるコルチゾールとノルエピネフリンが重要な役割を果たすことが指摘されている。しかしながらヒトにおいて、これらの関連について包括的に検証した研究はない。そこで私たちは、認知科学的実験手法により測定した記憶バイアスと、fMRI により扁桃体外側基底部の機能を計測するとともに、コルチゾールとノルエピネフリンの主要代謝産物である 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール（MHPG）との関連について包括的に検証した。

2. ACEs に関連する神経生物学的変異

ACEs がもたらす神経生物学的影響について、ACEs を持つ者では、そうでない者よりも、うつ病や不安障害の発症リスクが 4〜5 倍高いことが国際的な大規模調査により明らかになってはいるものの、幼少期に受けた過酷な経験がどのような機序により成人後の精神障害の発症につながるのかについては未だ明らかでない。特に近年、ACEs を持つ者では感染により引き起こされるような急性の一過性炎症ではなく、通常時にも慢性的に軽微な炎症の亢進が起こっていることを示唆する研究知見が報告されるようになった。私たちが行ったACEsがもたらす神経生物学的影響に関するシステマティックレビュー［1］においても、ACEsが内分泌系、自律神経系、免疫系、そして中枢神経系など広範囲にわたり生物学的変異をもたらし、ストレス関連精神障害に対するリスクを高めることが示唆された。私たちはこれまでACEsと内分泌系や認知機能、脳機能結合などとの関連を調査してきたが［2，3］、本研究ではACEs と免疫系との関係についてはほとんど知られていないという事実を踏まえ、

私たちは上記レビュー［1］によりとくに関連が深いことが示されたインターロイキン-6（IL-6）の総分泌量および定常時の調節と ACEs との関係に着目した。IL-6 は炎症性サイトカインであると同時に抗炎症性サイトカインとしても機能するという特徴を持ち、明確な概日リズムを持つことが知られている。またうつ病やストレスフルな状況下では、IL-6 の日内変動が平坦化することが指摘される。そこで本研究では、ACEs によって生じる重要な生物学的変化の一つに、IL-6 の概日分泌リズムの平坦化があるのではないかという仮説を立て、これを検証した。

方法、結果、および考察

1. 記憶バイアスの神経生物学的機序

本研究は、富山大学、北里大学、国立精神・神経医療研究センター、独立行政法人労働安全衛生総合研究所、久留米大学、アメリカ合衆国ウェイン州立大学、京都大学との共同研究として、ヘルシンキ宣言および厚生労働省・文部科学省・経済産業省による「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき実施された。

うつ病や不安障害への罹患および向精神薬の使用は脳機能に大きな影響を与えるため、本研究では、高リスク者を含む精神科的診断・治療を受けていない 100 名の成人（平均年齢 27.0 歳、男性 47 名、女性 53 名）を対象に、ポジティブ・ニュートラル・ネガティブを含む情動的な単語を用いて作成した認知科学実験課題を実施して、顕在記憶および潜在記憶に関わる記憶バイアスを測定した。また世界的に広く使用されている NEO パーソナリティ質問票（改訂版）を用いて個人の不安および抑うつになりやすさを査定し、記憶バイアスとの関連を調べた。また扁桃体神経核は、ヒトにおける標準神経解剖アトラスに基づき、扁桃体外側基底核（BLA）および中心内側核（CEM）に分けて定義し、これら 2 つの神経核を中心とした安静時機能結合（FC）と記憶バイアスとの関連について、fMRI データを基づく全脳 FC 解析を行い調査した。コルチゾールは、MRI 撮像日から 2 週間以内に連続 2 日間にわたり 10 時点定点採取した唾液を用いて ELISA 法により測定し、ノルエピネフリンについてはその主要代謝産物である MHPG をガスクロマトグラフィー質量分析法により測定することで推定し、記憶バイアスとの関連解析に用いた。これらの種々の解析における統計的閾値には多重検定補正が施された。

結果、性格的に不安および抑うつになりやすいほど、明確な想起意識を伴わずにネガティブな刺激を思い出しやすい（潜在記憶バイアスが強い）ことが見出された。また、この潜在記憶バイアスは、BLA―前帯状皮質膝下部（sgACC）との間の機能結合（図 1a、1b）およびストレスホルモン・コルチゾールと MHPG との相互作用（図 1c）によって、説明されることも見出された。なお、上記のような不安および抑うつとの共通性に加えて、両者の相違についても分析したところ、抑うつになりやすい性格特性を持つ人では、そうでない人に比べて、一般的な記憶成績は低いにもかかわらず、呈示されたネガティブな情報が自己関連性を持つ場合（例：「無能」という単語について本人が自分に関係有ると判断した場合）には、ニュートラルやポジティブな情報と比べて明確な想起意識のもとでよく思い出されていた（自己関連性が有る状況下で限定的にみられる顕在記憶バイアス）。しかし、このような顕在記憶バイアスは不安になりやすい人ではみられなかった。一方、不安になりやすい性格の人では、抑うつ的になりやすい人とは異なって、時間的に近接した情報の中からポジティブよりもネガティブなものをより多く取り込みやすいという特徴がみられた（直前のプライムに対する潜在記憶バイアス）。

本研究の特色は、不安や抑うつにみられるネガティブに偏った記憶の神経メカニズムとして、BLA―sgACC との脳機能結合およびストレスホルモンであるコルチゾールと MHPG との相互作用が密接に関与することをヒトにおいて世界で初めて示したことにある。私たちの先行研究［4］を含め、従来の研究では、BLA と膝下部を含む前帯状皮質吻側部の神経連絡が恐怖に関連した記憶の形成において重要な役割を果たすことが確認されていた。今回の研究で、扁桃体 BLA―sgACC との機能結合が、最近に経験した（必ずしも恐怖に関連しない）ネガティブな記憶の潜在的な想起にも結びついていることを明らかにしたことは、神経科学という学問のみならず臨床においても重要な示唆を持つと考えられる。

また、ストレス刺激等によって誘発されたコルチコステロン（ヒトにおけるコルチゾール）とノルエピネフリンレベルの上昇が相乗的にネガティブな記憶を覚えたり長期間にわたり保持したりする過程に影響を及ぼしていたことを示した動物研究の知見と部分的に一致して、本研究ではヒトにおいてコルチゾールとノルエピネフリン（その主要代謝産物としての MHPG）の基礎分泌がネガティブに偏った記憶の潜在的な想起に相乗的な影響を及ぼしていたことは新しい発見だった。

本研究の知見は、不安障害やうつ病をはじめとするストレス関連精神障害の発症メカニズムの解明に寄与すると考えられる。今後こうした記憶の偏りを標的とした心理的介入法は、不安障害やうつ病に対する有効な治療および予防法の一つとなることが期待される。

本研究の成果は、Psychoneuroendocrinology（Elsevier 社、2022 インパクトファクター：4.693、筆頭著者・責任著者として）に掲載された［5］。

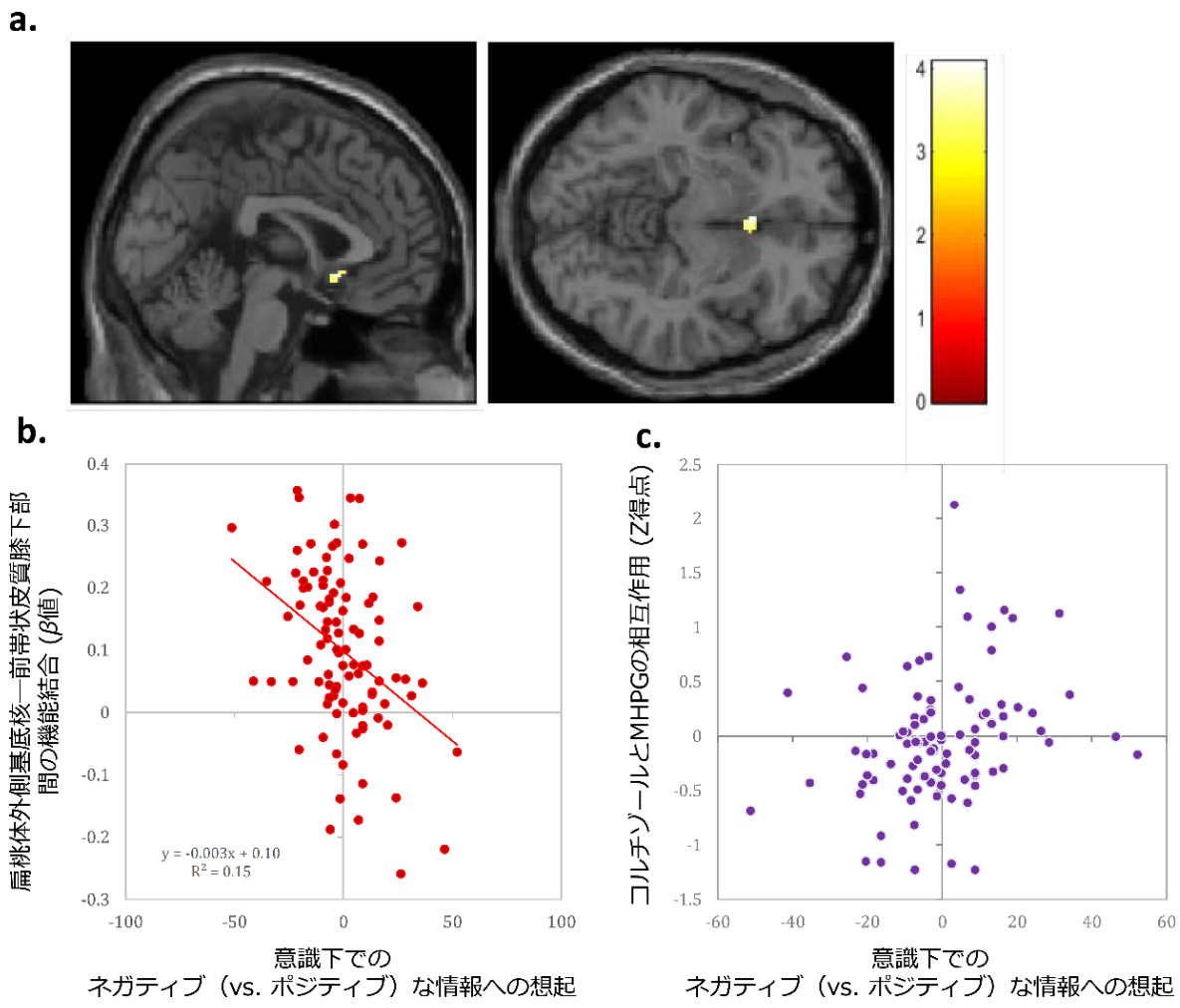


図 1. 潜在記憶バイアスの神経生物学的相関

a） 潜在記憶バイアスと関連する扁桃体外側基底部—前帯状皮質膝下部間の機能結合。MNI 座標：x＝0、y＝16、z＝－8；120mm^3、T＝4.08、FWE-corrected p＝0.02。カラーバーは T 値を示す。

b） a）の関連における散布図。y＝0.003x＋0.10、R^2＝0.15。

c） 潜在記憶バイアスと関連するコルチゾール—MHPG との相互作用。Spearman's ρ＝0.34、p＜0.001

2. ACEs に関連する神経生物学的変異

本研究は、富山大学、北里大学、国立精神・神経医療研究センター、独立行政法人労働安全衛生総合研究所、京都大学との共同研究として、ヘルシンキ宣言および厚生労働省・文部科学省・経済産業省による「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき実施された。本研究では、116 名の健常成人（平均年齢 27.6 歳、男性 52 名、女性 64 名）を対象とした。ACEs は自記式質問紙である幼少期トラウマ質問票によって評価し、虐待歴のある群とない群に群分けを行った。IL-6 濃度の日内変動を調べるために、各参加者より、普段と同じように活動している平日連続 2 日間にわたり 1 日あたり 5 時点〔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）〕で唾液を採取した。唾液中 IL-6 濃度は、ELISA 法により測定し、IL-6 データの分析には、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、5 時点の値から算出される標準偏差を変動の指標として用いた。

結果、私たちの先行研究［6］および関連する先行研究と同様に、夜間が最も高く、午後から夕方にかけて低下するというパターンが確認された（図 2a 破線）。IL-6 の日内変動パターンは、幼少期の情緒的虐待（＝暴言などの心理的虐待）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て（図 2a 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 2a 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 2a 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 値の標準偏差についても、虐待歴のない群に比べ、ある群は有意に小さかった（図 2b）。

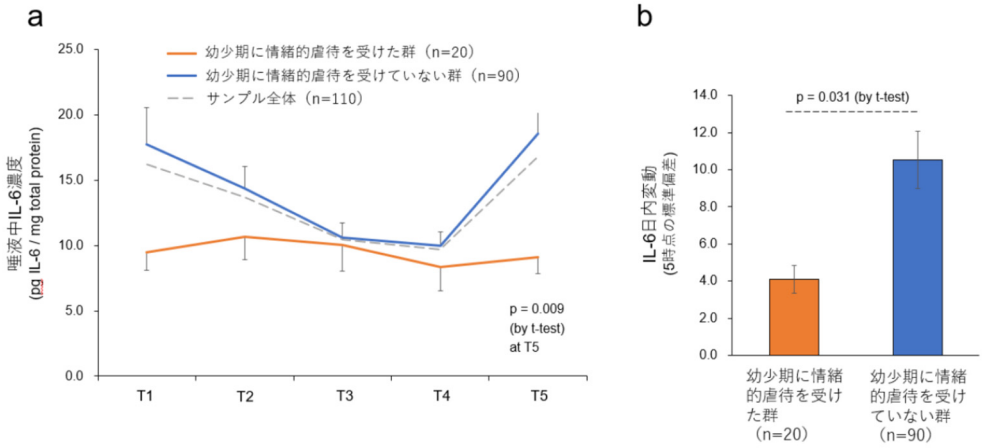


図 2. 幼少期における情緒的虐待経験と IL-6 日内変動の関連

a） 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（就寝前）における情緒的虐待を受けた群と受けていない群における IL-6 濃度の比較（t=2.7、p=0.009）。

b） 1 日 5 時点の標準偏差で示される IL-6 濃度の日内変動。T1～T5 までの 5 時点における IL-6 濃度の日内変動に関する上記 2 群間比較（t=2.2、p=0.031）。

本研究の意義は、幼少期逆境体験が生体のストレス応答に関与する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た点にある。本研究により、幼少期被虐待体験が IL-6 の日内変動平坦化に関連することが世界で初めて見出された。また、幼少期に虐待を受けても IL-6 日内変動の平坦化がみられない者もいることから、IL-6 日内変動の個人差に関わる遺伝的要因などの検討も必要と考えられる。また採択直後であるため、ここでは報告はしなかったが、私たちの別の研究では、IL-6 の日内変動の鈍化は抑うつ症状や扁桃体の情動反応性とも関連していること、その鈍化は IL-6 関連遺伝子多型と心理社会的ストレス間の相互作用によって予測されることもまた見出している［7］。基礎研究では、ACEs のような長期にわたる過度のストレスは、グルココルチコイド受容体を介したミトコンドリア機能調節を破綻させ、多量のフリーラジカルの

産生を通して生体組織を傷害することが知られる。ACEs では時間経過とともにグルココルチコイド分泌機能が鈍化することが報告されるが、これと同様に、免疫系についても本来存在する定常時の分泌調整機能が障害されるかもしれない。こうした慢性ストレスが生体に及ぼす影響が多方面から明らかになることで、最終的にはストレスやトラウマに関連した精神疾患の早期発見・個別化予防法の開発につながることが期待される。

本研究の成果は、Brain, Behavior, and Immunity（Elsevier 社、2022 インパクトファクター：19.277、責任著者として）に掲載された［8］。

共同研究者・謝辞

研究 1 の共同研究者は、北里大学医療衛生学部の田ヶ谷浩邦教授、水上慎也助教、同大学医学部の井上優介教授、独立行政法人労働安全衛生総合研究所の井澤修平上席研究員、国立精神・神経医療研究センターの堀弘明室長、守口善也客員研究員、吉田冬子科研費研究員、京都大学医学部の花川隆教授、アメリカ合衆国ウェイン州立大学の Hilarly Marusak 講師である。

研究 2 の共同研究者は、北里大学医療衛生学部の田ヶ谷浩邦教授、水上慎也助教、同大学医学部の井上優介教授、独立行政法人労働安全衛生総合研究所の井澤修平上席研究員、国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所の金吉晴所長、堀弘明室長、吉田冬子科研費研究員、帝京大学医学部の功刀浩教授である。

本研究に助成いただきました上原生命記念科学財団に、この場をお借りして、心より深く感謝申し上げます。

文　献

1） Hakamata Y, Suzuki Y, Kobashikawa H, Hori H. Neurobiology of early life adversity: A systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. Front Neuroendocrinol. 2022 Apr;65:100994. doi: 10.1016/j.yfrne.2022.100994. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35331780

2） Hori H, Itoh M, Lin M, Yoshida F, Niwa M, Hakamata Y, Matsui M, Kunugi H, Kim Y. Childhood maltreatment history and attention bias variability in healthy adult women: role of inflammation and the BDNF Val66Met genotype. Transl Psychiatry. 2021 Feb 11;11(1):122. doi: 10.1038/s41398-021-01247-4.PMID: 33574220

3） Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, Moriguchi Y, Hori H, Matsumoto N, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Childhood trauma affects autobiographical memory deficits through basal cortisol and prefrontal-extrastriate functional connectivity.. Psychoneuroendocrinology. 2021 May;127:105172. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021. 105172. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33831650

4） Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, Moriguchi Y, Hori H, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Basolateral Amygdala Connectivity With Subgenual Anterior Cingulate Cortex Represents Enhanced Fear-Related Memory Encoding in Anxious Humans. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2020 Mar;5(3):301-310. doi: 10.1016/j.bpsc.2019.11.008. Epub 2019 Nov 27. PMID: 32001192

5） Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, Okamura H, Mihara K, Marusak H, Moriguchi Y, Hori H, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Implicit and explicit emotional memory recall in anxiety and depression: Role of basolateral amygdala and cortisol-norepinephrine interaction. Psychoneuroendocrinology. 2022 Feb;136:105598. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105598. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34894424

6） Izawa S, Miki K, Liu X, Ogawa N. The diurnal patterns of salivary interleukin-6 and C-reactive protein in healthy young adults. Brain Behav Immun. 2013 Jan;27(1):38-41. doi: 10.1016/j.bbi.2012.07.001. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22796263

7) Hakamata Y, Hori H, Mizukami S, Izawa S, Yoshida F, Moriguchi Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Blunted diurnal interleukin-6 rhythm is associated with amygdala emotional hyporeactivity and depression:A modulating role of gene-stressor interactions. Front Psychiatry. 2023 May 30;14:1196235. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1196235 PMID: 37324818

8) Hori H, Izawa S, Yoshida F, Kunugi H, Kim Y, Mizukami S, Inoue Y, Tagaya H, Hakamata Y. Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. Brain Behav Immun. 2022 Mar;101:377-382. doi: 10.1016/j.bbi.2022.01.020. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35093493