慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	母と娘の脳は似ている? : うつ病における女性優位な世代間効果の生物学的基盤の検出
Sub Title	Intergenerational transmission patterns of depression risk from mother to daughter in the structure of the default mode network
Author	山縣, 文(Yamagata, Bun) 三村, 將(Mimura, Masaru) 岩波, 明(Iwanami, Akira)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究は、計34家族、78名の被験者から頭部MRIデータを取得した。具体的はうつ病既往のある寛解状態の両親とその健康な子供をリクルート し、11の母娘ペア、12の母息子ペア、11の父娘ペア、10の父息子ペアの4つの性別の異なる親子ペアに分別をした。まず、それぞれの親子ペア内で灰白質の体積の相関を行い、default mode network (DMN)とcentral executive network (CEN)内に位置する前部帯状回、後部帯状回、中前頭回、上頭頂小葉、角 回、中側頭回にて、母と娘のペアにおいて有意な正の相関をみとめた。しかし、他の親子ペアでは体積の相関は一切認めなかった。 Parents have significant genetic and environmental influences, which are known as intergenerational effects, on the cognition, behavior, and brain of their offspring. The main purpose of our study was to investigate female-specific intergenerational transmission patterns in the human brain in patients with depression. We recruited 78 participants from 34 families, which included remitted parents with a history of depression and their healthy biological offspring who were at high risk of developing depression. Using independent component analysis, we found a significant positive correlation of gray matter between exclusively the mother-daughter dyads within brain regions located in the default mode and central executive networks. The current study provides novel biological evidence for greater vulnerability of daughters, but not sons, in developing depression whose mothers have a history of depression.
Notes	研究種目 : 基盤研究 (C) (一般) 研究期間 : 2016 ~ 2020 課題番号 : 16K10224 研究分野 : うつ病の脳画像研究
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16K10224seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　 ６ 月　 １ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2020
課題番号：１６Ｋ１０２２４

研究課題名（和文）母と娘の脳は似ている？：うつ病における女性優位な世代間効果の生物学的基盤の検出

研究課題名（英文）Intergenerational transmission patterns of depression risk from mother to daughter in the structure of the default mode network

研究代表者

山縣　文（Yamagata, Bun）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：３０４３９４７６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、計34家族、78名の被験者から頭部MRIデータを取得した。具体的はうつ病既往のある寛解状態の両親とその健康な子供をリクルート し、11の母娘ペア、12の母息子ペア、11の父娘ペア、10の父息子ペアの4つの性別の異なる親子ペアに分別をした。まず、それぞれの親子ペア内で灰白質の体積の相関を行い、default mode network (DMN)とcentral executive network (CEN)内に位置する前部帯状回、後部帯状回、中前頭回、上頭頂小葉、角 回、中側頭回にて、母と娘のペアにおいて有意な正の相関をみとめた。しかし、他の親子ペアでは体積の相関は一切認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
DMNとCENは過去の脳画像研究より一貫してうつ病で機能異常を指摘されている。DMNはうつ病における反芻と関係をしており、情動処理に関与している。またCEN はDMNの活動を抑制的に調節する機能が知られている。本研究の結果より、うつ病に関与 する脳領域において母と娘の脳構造が似ていることを示され、母がうつ病既往があると、その息子ではなく娘がうつ病を発症しやすいという従来より一貫して示 されている発症リスクにおける性差を直接的に示す生物学的な証拠が示唆された。本研究結果より、母親がうつ病既往がある場合、発症リスクの高い娘に対する新たな早期介入法の開発へと寄与すると期待される。

研究成果の概要（英文）：Parents have significant genetic and environmental influences, which are known as intergenerational effects, on the cognition, behavior, and brain of their offspring. The main purpose of our study was to investigate female-specific intergenerational transmission patterns in the human brain in patients with depression. We recruited 78 participants from 34 families, which included remitted parents with a history of depression and their healthy biological offspring who were at high risk of developing depression. Using independent component analysis, we found a significant positive correlation of gray matter between exclusively the mother-daughter dyads within brain regions located in the default mode and central executive networks. The current study provides novel biological evidence for greater vulnerability of daughters, but not sons, in developing depression whose mothers have a history of depression.

研究分野：うつ病の脳画像研究

キーワード：世代間伝達　うつ病　親子研究　脳画像研究　default mode network

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

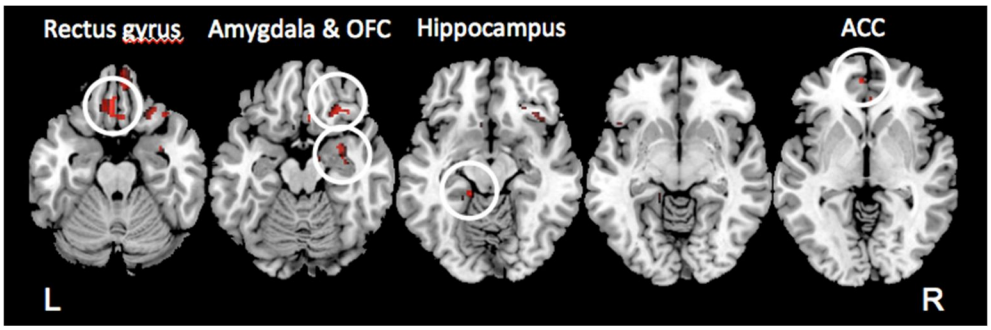
様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

親は子供の認知、行動そして脳の発達に対し大きな影響を有しており、これを世代間効果(Intergenerational effects)と呼ぶ（Curley, 2011）。これは遺伝的要因や出生前の胎内での影響、さらに出生後の環境要因が相互的に関与していると考えられている。そのような親子における効果は統合失調症やうつ病といった精神疾患でもしばしば認められる。例えば、うつ病の親を持つ子供は健康な親を持つ子供に比べ 2～3 倍うつ病を発症するリスクが高い(Lieb,2002)。さらに、うつ病において父親より母親がうつ病である方が子供により大きな影響を与え、特に母親がうつ病の場合、息子ではなく娘の方がうつ病を発症するリスクが高い(Goodman,1999;2007)。具体的には、母親と娘のうつ症状は有意な正の相関(r=0.44)を示したが、息子(r=-0.01)では認めなかったという過去の報告もある(Fergusson, 2005)。つまり、うつ病には女性優位の世代間効果があることが示唆されている。

一方で、過去の脳画像研究より、情動制御に関与する脳神経基盤として扁桃体、海馬、前部帯状回、背外側前頭前野、腹内側前頭前野を含む皮質辺縁系神経回路の機能および構造異常がうつ病において一貫して指摘されている(Price, 2010)。以上より、うつ病発症に関与する神経回路においても女性優位な世代間効果がある可能性が推測される。しかしながら、現在まで脳画像技術を用いて人間の脳におけるこの世代間効果について調べた研究はない。

そこで、研究代表者はカリフォルニア大学サンフランシスコ校(Fumiko Hoeft)とスタンフォード大学 (Allan L. Reiss)との共同研究において、健康な 35 組の生物学的な親子を対象に構造 MRI を用いて皮質辺縁系における各親子ペアの体積の相関の程度の違いを調査した(Yamagata et al., 2016 in J Neurosci) 。Biological Parametric Mapping という解析ソフトを使用し、voxel-based correlation を行なった結果、皮質辺縁系神経回路を構成する扁桃体、海馬、眼窩前頭前野、直回、前部帯状回において、母と娘の灰白質の体積が、他の 3 つの親子ペア（母と息子、父と娘、父と息子）と比較して、有意に高い正の相関を示した。



図：親子の灰白質体積の相関（母娘ペアが母息子、父娘、父息子ペアと比較して、皮質辺縁系において有意に高い正の相関を示した。P < 0.05, FWE-corrected）

２．研究の目的

この先行研究より、健康な母と娘はうつ病発症に関与する皮質辺縁系神経回路において類似した脳構造基盤を有していることが示された。ゆえに他の親子ペアと比べ、母親がうつ病の場合、その娘がうつ病を発症しやすい可能性が示唆された。さらに、我々の自閉症スペクトラム障害（ASD）を対象とした研究（科研費若手研究(B)：25861030）より、ASD の健康同胞は、ASD の病態に関連する脳領域において健康対照群と比して軽度の脳構造異常を有し、この共通所見こそが ASD の遺伝因子の特異的所見である可能性が示唆されている。つまり、遺伝要因も含めた脳における世代間効果をみるためには、単純な群間比較ではなく、親子間や同胞間の類似性や相違性を検出する必要である。しかしながら、

(1) 我々の先行研究は「うつ病の親子」を対象にしていない。

精神疾患に罹患していない健康な親子を対象とした先行研究であり、その結果をそのままうつ病における女性優位な世代間効果の脳神経学的証拠として単純に解釈できない。

(2) 単一の MRI 解析方法しか使用していない。

我々の先行研究では、灰白質の体積しか検討していない。様々な脳画像解析を用いて複合的に評価し、一貫してみとめられた結果こそ、より信頼性の高い知見と考えることができる。

３．研究の方法

「うつ病の母と娘の脳は、皮質辺縁系において類似した脳構造および活動パターンを有しているためにうつ病において女性優位な世代間効果を示す」という仮説に基づき、うつ病の母娘ペアは、うつ病の母息子ペアと健常の母子ペアと比較して、皮質辺縁系において①脳体積、②賦活課題施行中の脳活動、③各脳領域間を結ぶ機能的結合、④白質構造、それぞれの類似性（相関）がより高くなっているかを検討し、うつ病における女性優位な世代間効果の生物学的基盤を明らかにする。具体的には、voxel-based な灰白質の体積情報を用いて独立成分分析を用いて data-driving な脳アトラスを作成し、各親子ペア間の比較を行った。さらに、freesurfer 解析を用いて各 ROI における親子ペア間の比較も実施した。

４．研究成果

本研究では、計 34 家族、78 名の被験者から頭部 MRI データを取得した。具体的はうつ病既往のある現在寛解状態の両親とその健康な子供をリクルートし、11 の母―娘ペア、12 の母―息子ペア、11 の父―娘ペア、10 の父―息子ペアの 4 つの性別の異なる親子ペアに分別をした。まず最初に、それぞれの親子ペア内で灰白質の体積の相関を行い、default mode network(DMN)と central executive network(CEN)内に位置する前部帯状回、後部帯状回、中前頭回、上頭頂小葉、角 回、中側頭回にて、母と娘のペアにおいて有意な正の相関をみとめた（図 1)。しかし、他の親子ペアでは体積の相関は一切認めなかった。

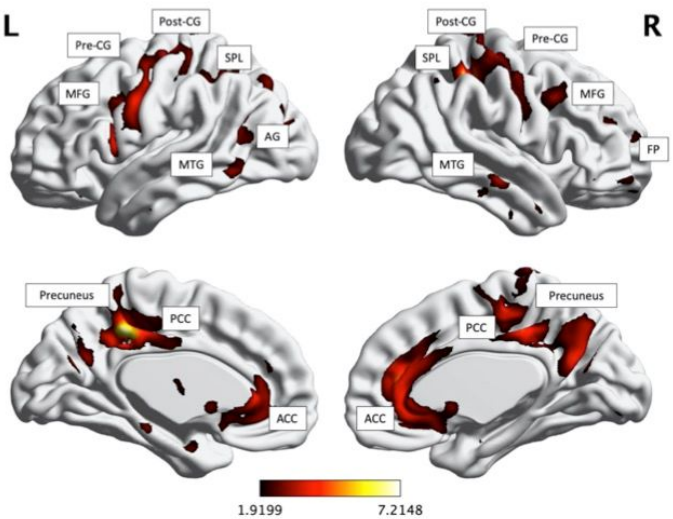
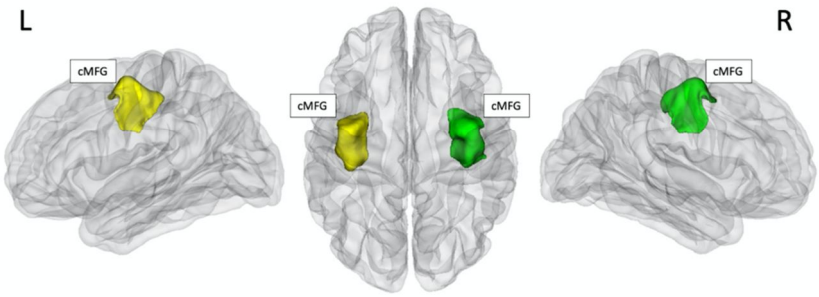


図１　母と娘で有意な灰白質の正の相関を示した脳領域

さらに、freesurfer 解析でも同様の解析を行い、右中前頭回の皮質体積、左中前頭回の皮質厚にて母と娘の関係が他の親子ペアと比較して有意な正の相関を示した（図 2)。

図 2：母と娘で有意な皮質体積（緑）と皮質厚（黄）の正の相関を示した脳領域



DMN と CEN は過去の脳画像研究より一貫してうつ病で機能異常を指摘されている。
DMN はうつ病における反芻と関係をしており、情動処理に関与している。また CEN は DMN の活動を抑制的に調節する機能が知られている。そのため、DMN の過活性と CEN の低活性がうつ病の病態に関与している。本研究の結果より、うつ病に関与 する脳領域において母と娘の脳構造が似ていることを示され、母がうつ病既往があると、その息子ではなく娘がうつ病を発症しやすいという従来より一貫して示されている発症リスクにおける性差を直接的に示す生物学的な証拠が示唆された。本研究結果から母親がうつ病の既往がある場合、発症リスクの高い娘に対する早期介入法の開発に寄与することが期待された。今後は、灰白質の構造だけでなく、機能的結合能や白質構造においても同様の解析を進め、さらに論文化をしていく予定である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	三村　將 (Mimura Masaru) (00190728)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授 (32612)	
研究分担者	岩波　明 (Akira Iwanami) (80276518)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関