

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月12日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01703

研究課題名(和文) 肥満外科手術による認知機能および報酬系脳活動の変容メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the transformation mechanisms of a cognitive function and activity in brain reward processing after bariatric surgery in obesity

研究代表者

松本 淳子 (Matsumoto, Junko)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：60722262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：肥満外科手術後の認知機能(記憶、セットシフティング、意思決定能力など)および脳の報酬系活動を变化を調査することを目的とし、肥満外科手術を施行する群と未実施群で、それぞれベースライン、術後、フォローアップ(18ヵ月後)の3時点で比較・同定した。その結果、外科手術群が未実施群に比べて、術後、フォローアップの時点で有意なBMI低下が見られた。しかしながら、認知機能には何ら変化は認められなかった。また、脳の報酬系活動において、術後も視床、左被殻、扁桃体の賦活が増加傾向にあることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満外科手術によって、肥満症患者の自尊感情やQOL、認知機能の改善が見込まれることが報告されている。他方、肥満症患者の味覚と嗅覚連合野の活動が外科手術後に減少していることから、食への欲求の減少が、食品写真課題を用いたfMRIによる研究で報告されている。しかしながら、わが国において、報酬系自体の活動変化と認知的制御を伴っているかどうかは未だ確認されていない。その点で、本研究の意義は大きい。今回の結果は、肥満症患者の外科手術後の認知機能の改善は見られず、さらに、食への欲求に関連する脳の報酬系活動は依然として増加傾向にあることが示唆されたことから、今後、術後の包括的アプローチを再考する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate whether the cognitive function such as set-shifting, decision-making abilities and reward processing during the monetary incentive delayed (MID) task using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and volumetric analysis, were altered in patients with obesity who undergoing bariatric surgery (BS) and non-surgical patients (NS) before, after six months, and at 18-month follow up. Compared with NS group, BMI in BS individuals who underwent bariatric surgery was significantly lower than in the NS at the six months after, and at 18-month follow-up from baseline. No significant differences among intelligence quotient, cognitive function such as set-shifting and decision-making abilities in BS and NS were observed.

Response time during MID task was not changed at six months after surgery at interim analysis. However, bilateral thalamus and left putamen and amygdala activation tended to be increased in the prospect reward phase

研究分野：臨床心理学

キーワード：高度肥満症 肥満外科手術 認知機能 脳機能 脳形態

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、肥満 (BMI30 以上) や過体重 (BMI25 以上) の人口が急増し、世界保健機構 (WHO) が 2003 年に肥満を近代世界の疾病であると位置づけて以降、もはや先進国における公衆衛生上の最大の脅威になりつつある。肥満は、糖脂質代謝異常、高血圧、虚血性心疾患、脳梗塞、睡眠時無呼吸症候群、変形性関節症や月経異常といった多くの疾患に關与していることが知られており、とりわけ中年の肥満はアルツハイマー病や血管性痴呆、そして脳卒中などのリスクが一気に高くなる (Strazzullo et al., 2010)。このように肥満による健康障害は重大な医学的・社会的課題となっていることから、早急に効果的・包括的戦略を打ち立てることが急務である。その一つの方策として、1960 年代から米国を中心に外科治療が行われ、近年、腹腔鏡下手術の発達により、年々その手術件数は著しく増加している。

外科手術によって長期的な体重減少はもとより、糖尿病や睡眠時無呼吸などの合併疾患の臨床的治癒や改善といった効果もたらされている。外科手術による効果はそれだけにとまらず、肥満者の自尊心や QOL (Aldaqal et al., 2013)、認知機能 (注意・記憶・セットシフティングなど) の改善も見込まれることが報告されている (Alosco et al., 2014)。肥満者の認知機能にフォーカスした実証的な研究において、成人の肥満者の認知能力の低下が指摘されており (Lokken et al., 2009)、さらに、糖尿病の合併はないものの、メタボリック症候群が加わる肥満者では、認知能力低下のみならず脳構造の変化が見られ、知的水準や認知の柔軟性、注意能力などの減少が認められている (Yau et al., 2012)。それが減量によって認知機能あるいは報酬系脳活動が改善されるならば、この疾患に苦しむ人々たちにとって福音となる。

これまでに、肥満症患者の味覚と嗅覚連合野の活動が外科手術後に減少していることから、食への欲求の減少が、食品写真課題を用いた fMRI による研究で報告されている (Bruce et al., 2012)。しかしながら、報酬系自体の活動変化と認知的制御を伴っているかどうかは確認されていない。また近年、特に精神神経疾患を対象として、安静時 fMRI を用いた病態解明が盛んに試みられるようになってきている (Greicius et al., 2008)。さらに肥満患者においても、安静時ネットワークのうち、被殻における顕著性ネットワーク (Salience network) に活動上昇があり、報酬系の異常を反映することが報告された (García-García et al., 2013)。この上昇は、認知処理の速度と負の相関を示すことから、基底核回路の情報処理の調節に關与していることが考えられている。さらに BMI と相関して前頭前皮質を中心とした灰白質容積が減少していることから、認知機能の低下と關連している可能性が指摘されている (Kurth et al., 2013)。

肥満者に対する外科手術は年間、米国では約 23 万件、国際肥満外科連盟 (International Federation of Surgery for Obesity and Metabolic disorder: IFSO) に加盟している国の合計で 34 万件以上行われている (笠間・関, 2014)。アジアに目を向けると、2009 年から 2010 年の一年間の外科手術施行症例数で、わが国は台湾の 1200 超症例の足元にもまったく及ばずわずか 70 例である。このような事情からか、わが国において、外科手術を施行された肥満者の認知機能あるいは脳機能の変容に関する研究は現時点で見当たらない。この種の研究が盛んに行われている欧米と比して後れをとっていることは明白であり、今後、わが国の知見を蓄積し、よりよい治療に結びつけていくためにも本研究の意義は大きいと考える。

2. 研究の目的

本研究では、肥満外科手術を受ける患者を対象に認知課題 (記憶・抑制制御・意思決定・セットシフティング・問題解決等) を手術前後に施行する。同様に外科手術を受けない高度肥満者 (BMI35 以上) を統制群として同認知課題を行い、2 群間での認知機能の比較および手術前後の変容を同定する。さらに MRI を用いて認知機能と關連する報酬系関連部位および安静時ネットワークの活動変化と、脳皮質の体積変化を特定することで肥満症の脳神経基盤の解明を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

肥満外科手術 (腹腔鏡下袖状胃切除術) を行う高度肥満患者 8 名 (除外基準をクリアした者) を対象に、手術前に知能検査および抑うつ・不安などの症状評価を行い、さらに認知機能検査、fMRI、T1 強調画像撮影を実施した。比較統制群として年齢および性別をマッチングさせた 5 名の外科手術未実施肥満者に対しても同様の検査を実施した。次に、手術 6 ヶ月後、18 ヶ月後の 2 時点で先の症状尺度、認知機能検査および functional MRI、T1 強調画像撮影を同様に実施し、2 群間の比較および手術前後でのそれらの変化を比較検討した。

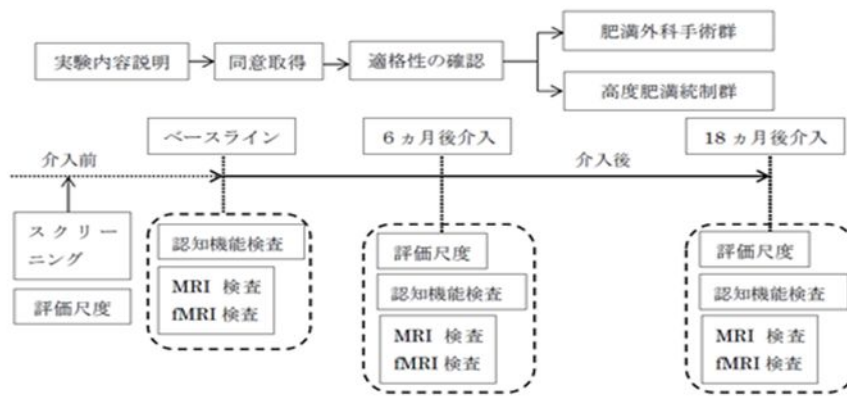


図1 研究の流れ

(1) 評価尺度

BDI-II(Beck 抑うつ評価尺度) PHQ-9(ことろとからだの質問票) GAD-7(全般的不安尺度) BITE (過食症状評価票) Rosenberg self-esteem scale (自尊感情尺度)

(2) 神経心理検査

WAIS-III (知能検査) Iowa Gambling Task (意思決定能力) トレイルメイキングテスト・ストループテスト (セットシフティング)

(3) 金銭報酬遅延課題 (MID 課題) : MID 課題は原版[2]の標的後に、anticipation phase としての注視点 (十字記号) を追加して作成した [3]。5 種類の合図 (0 円、±100 円、±500 円) の提示と、その後の prospect phase としての注視点 (十字記号) の後、短時間表示される標的が出現している間に、ボタンを押すことで報酬を得る、あるいは支払いを避ける 9 分間の fMRI 課題を作成し、1 回の fMRI 検査で 2 試行ずつ実施した。フィードバックではボタン押し の成否、獲得・支払金額、合計金額を表示した。

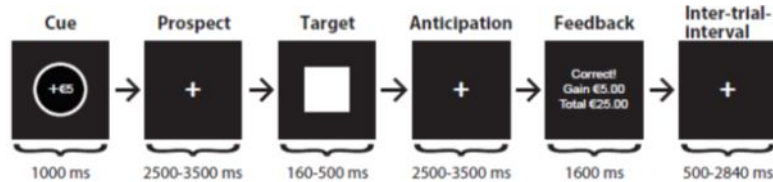


図2 金銭報酬遅延課題

(4) MRI 撮像条件とデータ解析 : MRI は 32 チャンネル頭部コイルを装備した 3T 装置 (GE Discovery MR750 3.0T) を使用し、以下の条件で撮像した。

T1 協調画像 : 3D FSPGR, TE = 3.164 ms, TR = 8.124 ms, flip angle = 15°, matrix size = 256 × 256, resolution = 1 × 1 × 1 mm³, acquisition bandwidth = 31.25 kHz, IR time = 420 ms, acceleration factor = 2.

fMRI : GRE- EPI, TE = 30 ms, TR = 2,000 ms, flip angle = 76°, matrix size = 64 × 64, resolution = 3.75 × 3.75 × 3.7 mm³, acquisition bandwidth = 222 kHz.

T1 強調画像による脳皮質下体積は Freesurfer を用いて計測し、反復測定による 1 元配置分散分析は SPSS を用いて実施した。fMRI による prospect phase の脳活動は SPM12 を用いて計測し群間比較を行った。解析対象領域は、MID 課題を用いて報酬系を調べる先行研究 [1,2,3] に倣い、皮質下領域 (扁桃体、海馬、被殻、淡蒼球、尾状核、視床、側坐核) とした。

4. 研究成果

(1) 2 群間における BMI の主効果 (p < 0.001) ならびに BMI と群間の交互作用が見られた (p < 0.002) . しながら、神経心理検査における 2 群間の差は見られなかった。

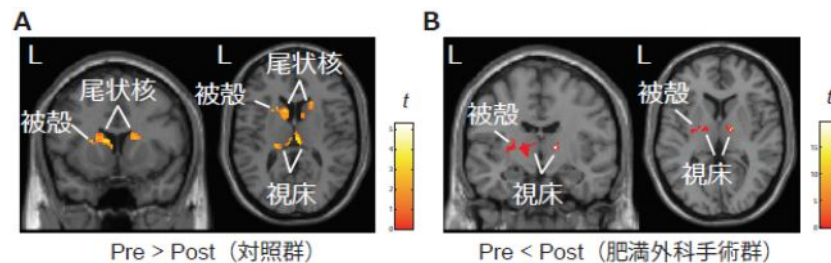
表1 肥満外科手術群ならびに未実施群におけるデモグラフィックデータおよび神経心理検査の結果

	肥満外科手術群 (BS)						手術未実施群 (NS)					
	ベースライン		6ヵ月後 (n=8)		フォローアップ		ベースライン		6ヵ月後 (n=5)		フォローアップ	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
年齢	44.25	16.96					40.80	5.45				
BMI (kg/m ²)	50.20	5.56	38.92	4.73	35.65	2.270	42.72	4.03	42.42	3.76	40.10	7.52
IQ (知能)	92.50	15.09	100.50	15.86	114.67	13.37	90.00	17.61	99.60	18.02	100.8	24.02
TMT-A (秒)	31.95	9.85	25.00	8.53	22.12	6.15	33.50	11.28	27.09	4.42	24.76	8.19
TMT-B (秒)	71.58	71.58	69.81	35.03	60.48	25.06	65.33	71.58	51.45	9.93	51.80	22.72
ストループ (秒)	30.34	6.59	24.44	2.43	25.29	4.48	21.53	2.31	21.16	2.82	18.25	15.81
IGT 合計	5.50	23.23	-0.25	24.34	4.83	23.28	-9.20	20.81	4.40	23.55	1.20	33.22

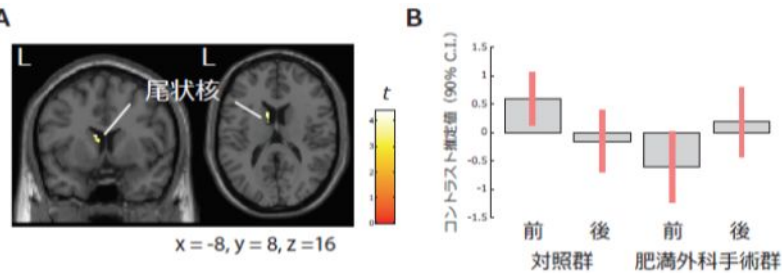
BMI: ボディマス指数; TMT:トレイルメイキングテスト(TMT-A: 1から25の数字を順に線で結ぶ, TMT-B: 数字、アルファベットの順に線で結ぶ (例: 1, A, 2, B, 3, C, など)); IGT: Iowa Gambling Task

(2) 皮質下領域(扁桃核、海馬、被殻、淡蒼球、尾状核、視床、側坐核)の頭蓋内体積に対する比ならびに側坐核の体積比において、主効果、交互作用ともに有意ではなかった。

(3) (A)MID課題の prospect phase における両側尾状核と視床および左被殻の活動減少(対照群)(B)肥満外科手術6か月後の両側視床と左被殻の活動増加($p < 0.05$, uncorrected, $k > 20$)



(4) (A)左尾状核において、MID課題の prospect phase の群×時点の交互作用が示されたが有意傾向であった($p = 0.057$, uncorrected)(B)各群・時点における左尾状核のコントラスト推定値



以上の結果から、肥満症患者で増強されていると考えられる報酬処理は、肥満外科手術後にさらに増強されていることが示唆された。この増強は、肥満外科手術後の摂食量の減少などによることが考えられるため、体重の維持には術後の継続的な心理教育の実施が必要であることを示している。

<引用文献>

Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants *Stroke*. 2010;41(5):e418-26

Aldaqa SM1, Sehlo MG. Self-esteem and quality of life in adolescents with extreme obesity in Saudi Arabia: the effect of weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(3):259-64.

Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. The effects of cystatin C and alkaline phosphatase changes on cognitive function 12-months after bariatric surgery. *J Neurol Sci*. 2014;345(1-2):176-80

Lokken KL, Boeka AG, Austin HM, Gunstad J, Harmon CM Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(5):547-52.

Yau PL, Castro MG, Tagani A, Tsui WH, Convit A. Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics*. 2012 ;130(4):e856-64

García-García, Jurado MÁ, Garolera M, Segura B, Sala-Llonch R, Marqués-Iturria I, Pueyo R, Sender-Palacios MJ, Vernet-Vernet M, Narberhaus A, Ariza M, Junqué C. Alterations of the salience network in obesity: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(11):2786-97.

Kurth F, Levitt JG, Phillips OR, Luders E, Woods RP, Mazziotta JC, Toga AW, Narr KL. Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(7):1737-46

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

松本淳子、平野好幸、須藤千尋、清水栄司、横手幸太郎 成人肥満と精神神経薬剤処方数は関連する—レセプト情報・特定健診等情報データベース(第1回NDBオープンデータ)から調査ジャーナル 2018 第7巻 第1号 P14-P20 査読有

Matsumoto J, Hirano Y, Hashimoto K, Ishima T, Kanahara N, Niitsu T, Shiina A, Hashimoto T, MD, Sato Y, Yokote K, Murano S, Kimura H, Hosoda Y, Shimizu E, Iyo M, and Nakazato M Altered serum level of matrix metalloproteinase-9 and its association with decision-making in eating disorders, *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2017 71(2):124-134 査読有

〔学会発表〕(計6件)

Matsumoto J, Hirano Y, Kitahara A, Ono H, Tokuyama H, Yokote K A longitudinal follow-up study of cognitive function in obesity after bariatric surgery, The 23rd IFSO World Congress,2018

Hirano Y, Matsumoto J, Kitahara A, Ono H, Matsumoto K, Masuda Y, Shimizu E, Yokote K Longitudinal reward processing alteration at 18-month follow-up after bariatric surgery in obesity, The 23rd IFSO World Congress,2018

Matsumoto J, Hirano Y, Kitahara A, Tokuyama H, Yamaga M, Kitamoto T, Yokote K Cognitive function in bariatric surgery versus non-surgical patients for obesity, The 24th European Congress on Obesity 2017

Hirano Y, Matsumoto J, Kitahara A, Tokuyama H, Yamaga M, Kitamoto T, Matsumoto K, Masuda Y, Shimizu E, Yokote K Reward processing alteration after bariatric surgery in obesity, The 24th European Congress on Obesity 2017

松本淳子、平野好幸、須藤千尋、清水栄司、横手幸太郎 成人肥満と精神神経薬剤処方数は関連する - 平成 25 年度レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) オープンデータから - 第 35 回日本肥満症治療学会学術集会 2017

平野好幸、松本淳子、北原綾、徳山宏丈、山賀政弥、北本匠、松本浩史、榊田喜正、清水栄司、横手幸太郎 肥満外科手術における報酬処理の変化 第 35 回日本肥満症治療学会学術集会 2017

「優秀演題賞」受賞

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：平野 好幸

ローマ字氏名：HIRANO Yoshiyuki

所属研究機関名：千葉大学

部局名：子どものこころの発達教育研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁)：5 0 3 8 6 8 4 3

研究分担者氏名：徳山 宏丈

ローマ字氏名：TOKUYAMA Hihotake

所属研究機関名：千葉大学

部局名：大学院医学研究院

職名：特任助教

研究者番号(8桁)：9 0 3 8 5 0 3 9

(2)研究協力者

研究協力者氏名：横手 幸太郎

ローマ字氏名：YOKOTE Koutaro

研究者氏名：小野 啓

ローマ字氏名：ONO Hiraku

研究者氏名：北原 綾

ローマ字氏名：KITAHARA Aya

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、研究者個人に帰属されます。