

令和元年6月5日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08921

研究課題名(和文) 神経性食欲不振症の治療がもたらす脳機能の変化とその意義の解明

研究課題名(英文) Investigating altered neural function linked to a treatment of anorexia nervosa

研究代表者

権藤 元治 (Gondo, Motoharu)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：20448418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経性やせ症(AN)の患者はボディイメージの障害など自己に対する不適切な認知・思考が存在している。デフォルトモードネットワーク(DMN)は、機能的磁気共鳴画像(fMRI)によって測定される安静時の神経活動であり、自己参照処理に関連すると言われている。我々はAN患者と健常者18名ずつに安静時のfMRIを撮影した。AN患者は、統合的な入院治療の前後でデータを収集した。治療前のANは健常者に比べ、DMNへの機能的連結が脳梁膨大後部皮質で低下しており、また、治療によって上昇していた。この領域において治療によりDMNへの機能的連結が上昇していた患者ほど、治療後のやせ願望や完璧主義が低値を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療前のANは健常群に比べ、DMNへの機能的連結が脳梁膨大後部皮質で低下していた。この部位はDMNの中心領域の一部であり、エピソード記憶の想起に関係していると言われている。AN患者の自己に対する認知の障害に関係しているかもしれない。また、この部位の治療による回復が治療後のやせ願望や完璧主義の改善と関係していたということは、治療による自己参照処理の回復がもたらされたことを意味するかもしれない。この研究はANの治療前後で行われた最初の安静時fMRI研究であり、ANの病態理解や治療評価のために役に立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：One of the hypotheses about the psychopathology in anorexia nervosa (AN) patients is their inappropriate self-referential processing, such as worry about their own bodily images. We hypothesized that the default mode network (DMN) might be altered in AN patients, and the treatment on them could normalize their neural activity. We measured resting state functional magnetic resonance images. These data were collected from 18 AN and 18 healthy control(HC) subjects. After a series of integrated hospital treatment, AN subjects were measured again. The functional connectivity of retrosplenial cortex (RC) to DMN were decreased in comparison with HC. Comparison of the pre- and post-treatment images from AN patients showed increase in functional connectivity to DMN in the RC in post-treatment. Individual DMN functional connectivity increase with the treatment in the RC region of interest was significantly negatively correlated with drive for thinness and perfectionism after the treatment.

研究分野：摂食行動が影響する疾患の治療、神経学的研究

キーワード：神経性やせ症 安静時脳機能画像 安静時機能的MRI Default Mode Network Salience Network

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

### 1. 研究開始当初の背景

神経性やせ症 (Anorexia nervosa : AN) には、食行動や体形の認識の異常の背景に、本来向き合うべき個人的・社会的問題に向き合うことを避け、体型や体重に関心を集中させようとする思考様式がある。このような「自己認識の障害」が中核となる疾患と言える。

これらの障害を脳生理学的にとらえる選択肢の一つに安静時 fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) 分析がある。中でも Default Mode Network (DMN) と Salience network (SN) は自己認識に関連するため重要である。2014年に Cowdrey らが回復した AN について安静時 MRI を研究したところ、DMN の機能的連結が上昇した部位が認められた。一方で同じ年に McFadden らが罹病中の AN について調査したところ、DMN の機能的連結が低下した部位が認められた。これらは全く逆の結果であった。

### 2. 研究の目的

そこで我々は AN は経過中に DMN の機能に変化が起きるのではないかという仮説を立てた。罹病中の AN は体型や体重に関心が集中しており、自己の問題からは目を背けがちなことから、治療前の AN は DMN の機能は低下しているのではないか。治療が進むと現実の自己の問題について考えだすため DMN の機能は上昇するのではないか。AN において、入院治療の前後で安静時 fMRI を検査し、安静時の脳神経ネットワークの変化を分析し、心理指標との関係を調べた。治療によって脳神経ネットワークが変化し、臨床的な症状の改善と関係しているのではないかと考えた。

### 3. 研究の方法

被験者は AN 患者 18 名、健常者 18 名。すべて右利きの女性である。被験者は Body Mass Index (BMI)、うつ病の自己評価尺度 (SDS)、摂食障害評価表 (EDI)、トロント失感情症尺度 20 (TAS-20)、安静時機能画像 (rsfMRI)、構造画像 (T1 image) を測定された。AN 患者には統合的な入院治療 (栄養療法、心理療法、薬物療法を含む) を施行した。治療後にも同じ検査を施行された。画像データは独立成分分析を用いて被験者ごとに DMN、SN、Front-parietal network (FPN) を特定した。

罹病中の AN に特有な安静時ネットワークの変化を調べるために、治療前の AN と健常群を比較した。

治療による安静時ネットワークの変化を調べるために治療前の AN と治療後の AN を比較した。有意差が見られた領域を関心領域として、年齢、BMI、SDS、EDI、TAS-20 との関係性を調べた。

### 4. 研究成果

AN 患者は治療によって、BMI、SDS、EDI、TAS-20 の有意な改善が得られた。

治療前の AN と健常群の安静時ネットワークの比較では、DMN においては、脳梁膨大後部皮質で治療前の AN は健常群に比べて機能的連結が低下していた。SN においては、前帯状皮質と前部島皮質で治療前の AN は健常群に比べて機能的連結が低下していた。さらに治療前の AN では、DMN における脳梁膨大後部皮質の機能的連結の強さは治療前の体型への不満 (EDI のサブスケール) と正の相関をしていた。健常群ではこの相関は見られなかったことから、罹病中の AN では病気に特有の思考と DMN の活動が関係していることが分かった。また、SN における前帯状皮質の機能的連結の強さは治療前の感情の言語化困難 (TAS20 のサブスケール) と負の相関をしていた。AN は感情の言語化が困難であることは以前から知られており、SN における前帯状皮質の活動性の低下が関係していることが示唆された。

治療前の AN と治療後の AN の安静時ネットワークの比較では、DMN においては、脳梁膨大後部皮質で治療による有意な機能的連結の上昇がみられた。また、SN において、前帯状皮質で治療による有意な機能的連結の上昇がみられた。さらに、DMN において、治療による機能的連結の上昇が大きい患者ほど、治療後のやせ願望と完璧主義 (EDI のサブスケール) が低かった。このように、治療による DMN と SN の改善は治療後の AN の主症状に関係していることがわかった。治療によって現実に向き合うことによって、自己参照処理が平常な機能に近づいたことが、DMN と SN の機能的連結の上昇としてあらわれ、結果として、やせ願望や完璧主義の低スコアに関連したと考えられる。

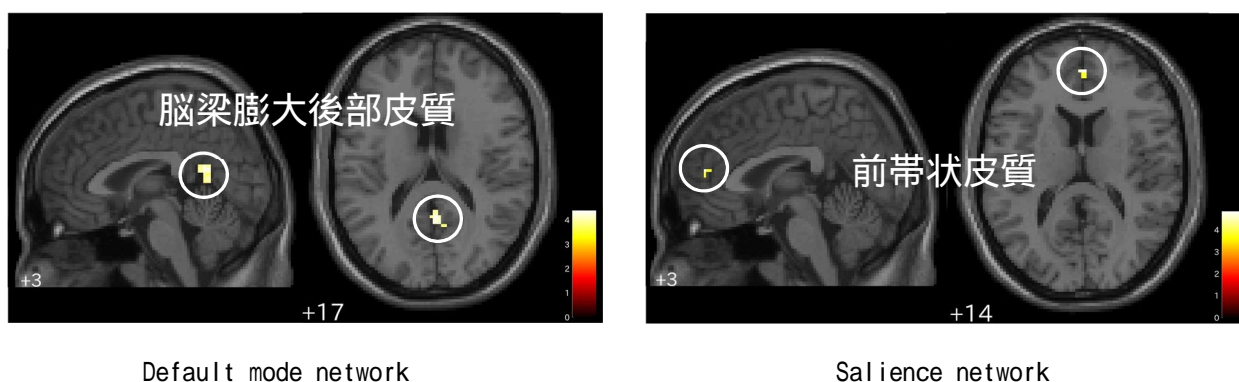
この研究は AN の治療前後で行われた最初の縦断的安静時 fMRI 研究であり、AN の病態理解や治療評価のために有益な知見であると考えられる。これらの成果は英文誌に投稿準備中である。

## ネットワークのグループ間比較

Network; comparison	Region	Vol.	T <sub>max</sub>	Peak coordinates (x,y,z)
健常者 > 治療前 AN				
Default mode network	脳梁膨大後部皮質	7	4.41	3, -55, 8
Salience network	前帯状皮質	7	4.9	0, 41, -7
	前部島皮質	7	4.52	-30, 14, -13
治療後 AN > 治療前 AN				
Default mode network	脳梁膨大後部皮質	20	4.39	3, -52, 17
Salience network	前帯状皮質	5	4.84	3, 50, 14

Height threshold  $p < 0.001$  (uncorrected) and Extend threshold  $k = 5$

治療後 AN > 治療前 AN で有意差があった部位



### < 引用文献 >

Cowdrey, F. A.; Filippini, N.; Park, R. J. et al: Increased resting state functional connectivity in the default mode network in recovered anorexia nervosa. *Human brain mapping* **2014**, *35*, 483-91.

McFadden, K. L.; Tregellas, J. R.; Shott, M. E. et al: Reduced salience and default mode network activity in women with anorexia nervosa. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* **2014**, *39*, 178-88.

### 5 . 主な発表論文等

#### [ 雑誌論文 ] ( 計 2 件 )

権藤元治、守口善也、神経性やせ症の default mode network、*Clinical Neuroscience*、査読無、vol.37 no.2 (2019) p217-219

権藤元治、河合啓介、守口善也、樋渡昭雄、高倉 修、吉原一文、森田千尋、山下 真、江藤紗奈美、須藤信行、心身医学における安静時機能的 MRI 研究、*心身医学*、査読無、vol.57 no.7 (2017) p724-729

#### [ 学会発表 ] ( 計 8 件 )

Motoharu Gondo, et al., Altered default mode network following an integrated hospital treatment for anorexia nervosa, The 24th World Congress on Psychosomatic medicine, 2017

権藤元治、他、シンポジウム 目に見えるストレス：ニューロイメージング心身医学の新展開 心身医学における安静時機能的 MRI 研究、第 57 回日本心身医学会、2016 年

Motoharu Gondo, et al., Alterations of default mode network in integrated hospital treatment of anorexia nervosa, The 22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2016  
Motoharu Gondo, et al., Symposium Eating disorders: Clinical Improvement and Changes in Default Mode Network with the Integrated Hospital Treatment for Anorexia Nervosa, The 17th Asian Congress on Psychosomatic Medicine, 2016  
Motoharu Gondo, et al., Default mode network in Anorexia nervosa, 21st Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2015  
権藤元治、他、神経性食欲不振症のデフォルトモードネットワーク、第56回日本心身医学会、2015年  
権藤元治、他、シンポジウム「摂食障害と脳画像」：神経性やせ症の安静時の脳機能、第19回日本摂食障害学会、2015年  
権藤元治、他、神経性やせ症の治療前後における安静時脳機能の変化、第20回日本心療内科学会、2015年

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：河合 啓介

ローマ字氏名：Kawai Keisuke

所属研究機関名：国立国際医療研究センター

部局名：心療内科

職名：医長

研究者番号(8桁)：80325521

研究分担者氏名：樋渡 昭雄

ローマ字氏名：Hiwatashi Akio

所属研究機関名：九州大学大学院医学研究院

部局名：分子イメージング・診断学講座

職名：准教授

研究者番号(8桁)：30444855

研究分担者氏名：高倉 修

ローマ字氏名：Takakura Shu

所属研究機関名：九州大学病院

部局名：心療内科

職名：助教

研究者番号(8桁)：40532859

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：守口善也

ローマ字氏名：Moriguchi Yoshiya

所属研究機関名：国立精神・神経医療研究センター

部局名：精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部

職名：客員研究員

研究者番号(8桁)：40392477

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。