

令和元年6月13日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10234

研究課題名(和文) 精神疾患の特徴的脳変化と関連する脳脊髄液中蛋白の同定

研究課題名(英文) Identification of proteins in cerebrospinal fluid associated with characteristic brain changes of psychiatric disorders

研究代表者

太田 深秀 (Ota, Miho)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・客員研究員

研究者番号：00582785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：水分子の拡散現象を利用して生体組織の性質を画像化する拡散強調画像は、超急性期脳梗塞を敏感に描出できることから1990年代後半に急速に臨床応用が進んだ。また、近年開発された拡散尖度画像は従来の指標と比較して微細構造変化を鋭敏に捉えることが可能であると考えられている。我々は健常被験者やうつ病制障害患者、双極性障害患者を対象にこの拡散尖度画像を用いて精神疾患に特徴的な局所脳形態変化を明らかにした。また精神疾患モデルマウスを用いた研究としてうつ病性障害モデルラットを対象に [11C]PK11195を用いた検査を行い、うつ病モデル化前後での脳内炎症の差異をPETにより明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回注目した拡散尖度画像は被験者に対する侵襲もほとんどなく、安定で量的な測定が可能である。脳形態画像情報という中間表現系の検討することで、精神疾患に特徴的に生じた変化が発症の原因および経過の何れと関連するプロセスなのかを今後あきらかにできるものとする。さらに、positron emission tomographyのような精神疾患モデル動物を対象としたin vivoでの評価系が確立されれば、新規の抗精神病薬の開発などにおいて非常に有益と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Diffusion-weighted imaging has rapidly advanced its clinical application in the late 1990's because it can delineate hyperacute cerebral infarction. In addition, the diffusion kurtosis image that can find the subtle change of brain structure, as compared with the conventional index, was developed in recent years. We have used this diffusion kurtosis image in healthy subjects, patients with major depression, and patients with bipolar disorder and clarify the disease-specific regional brain changes.

In addition, we evaluated the change of brain inflammation in major depressive disorder model rats using with [11C] (R)-[1-(2-Chlorophenyl)-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinolinecarboxamide], and the differences before and after modeling for depression were clarified by positron emission tomography (PET).

研究分野：画像精神医学

キーワード：MRI PET

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

### 1. 研究開始当初の背景

画像診断技術の進歩によって、精神疾患の脳局所の構造や機能に関する病態が明らかにされつつある。申請者もこれまでに統合失調症の経過中に起こる皮質及び白質領域の進行性変化や統合失調症前駆期における皮質・白質領域の変化、統合失調症責任遺伝子の表現系と皮質領域の形態との関連、核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging; MRI) による非侵襲的な血流測定検査、Arterial spin labeling (ASL)法を用いた統合失調症や大うつ病性障害における局所脳血流量の特異的变化、臓器の生化学的測定をする磁気共鳴分光法(MRS)によるグルタミン酸系濃度と統合失調症の重症度との関連を明らかにするなど、形態や機能画像を用いた精神疾患の解明を行ってきた。また陽電子断層撮像法 (positron emission tomography; PET) による神経伝達物質の受容体密度などの測定も、形態画像としての意味合いに加え神経伝達物質の放出量測定といった機能画像としての使用が可能である。申請者はこれまでに統合失調症患者におけるドーパミン合成能力の変化や、統合失調症モデルラットに対し向精神薬の負荷試験を行なった際の、ドーパミン放出異常を確認している。

### 2. 研究の目的

診断妥当性のあるマーカーが開発されれば臨床診断の一部不明瞭な部分が解消されるなど、非常に有益である。本研究は最新の脳画像情報と精神疾患との関連を解析し、精神疾患の病態解明、疾患鑑別といった技法の開発を行なった。同様に、精神疾患モデル動物を *in vivo* で解析することを目的に、positron emission tomography を用いてモデル動物における中間表現系の変化を検討した。

### 3. 研究の方法

水分子の拡散現象を利用して生体組織の性質を画像化する拡散強調画像は、超急性期脳梗塞を従来の MRI の撮像法や CT より敏感に描出できることから 1990 年代後半に急速に臨床応用が進んだ。拡散強調画像では分子拡散の遷移確率密度分布を正規分布と仮定して得られた mean diffusivity (MD) や水分子の動きをテンソルとして表示する fractional anisotropy (FA) が主な指標として使用されてきた。近年、非正規分布に従う遷移確率密度分布を用いた解析方法が生体組織の微細構造による制限拡散を強く反映するものとして注目されている。拡散 MRI (dMRI) のうち拡散尖度画像 (diffusional kurtosis imaging; DKI) では空間方向の平均値として mean kurtosis (MK) という指標が用いられており、これは MD や FA と比較して微細構造変化を鋭敏に捉えることが可能であると考えられている。一方、FA や MK の変化は非特異的であり、この変化は神経突起密度の変化なのか神経突起散乱の変化なのかはわからなかった。そこで拡散 MRI で得られた元画像から神経突起密度 (Neurite density index; NDI) や神経突起散乱 (orientation dispersion index; ODI) を算出する再構成法、Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) が開発された。

従来の関心領域測定法による先行研究から FA と ODI が負の相関を呈すること、MD と NDI が正の相関を呈することが明らかにされていた。しかしこれまでに画像全体で相関を検討した報告はなかった。我々は DKI や NODDI を用いた指標と従来の測定法との関連を画像同士の比較を行った。また灰白質や大脳基底核領域を含めた大脳局所における正常加齢性変化の有無を各 dMRI metrics 毎に検討した。さらに、双極性障害や大うつ病性障害患者を対象に DKI や NODDI を行い、各精神疾患に特徴的な大脳形態の局所的变化を検討した。

20 歳以上の DSM-IV TR の診断基準に合致する双極性障害、大うつ病性障害およびホームページやちらしなどによって募集した健常者のうち、文書で同意を得られた者を対象に MRI 画像の収集を行い、中間表現系としての拡散尖度画像の有効性を検討した。対象の精神症状を評価するために Hamilton うつ病尺度 (HAM-D)、Young 躁病評価尺度 (YMRS) による評価を行なった。

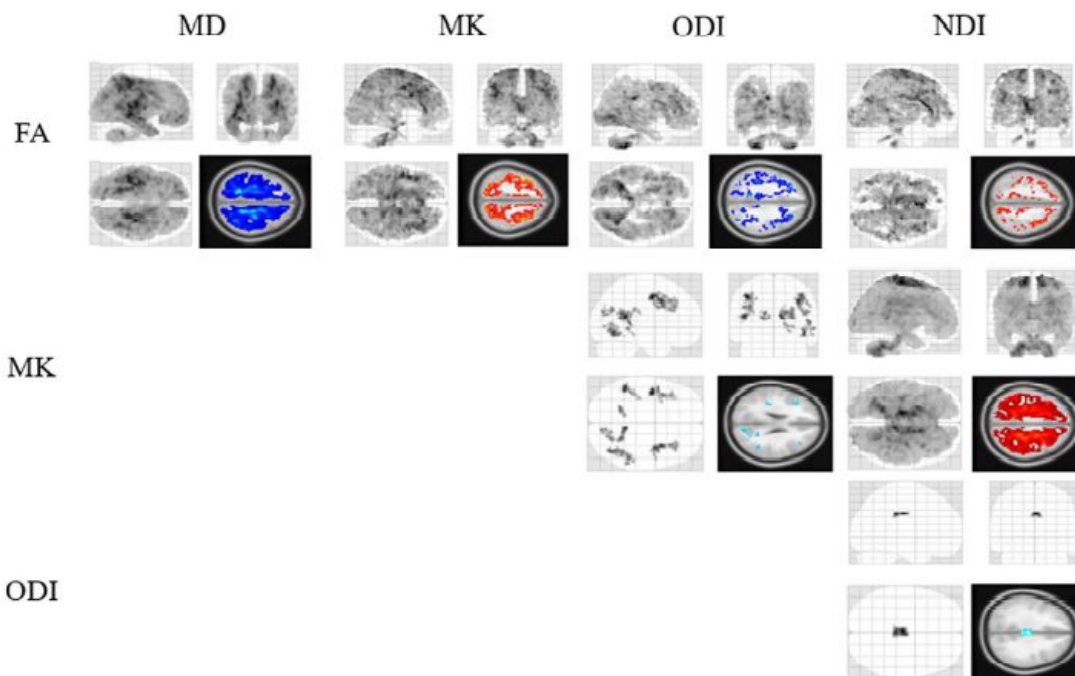
動物 PET 研究に関しては、精神疾患モデルマウスを対象に  $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$  を用いた検査を行い、うつ病モデル化前後での脳内炎症の差異を PET により明らかにした。

### 4. 研究成果

DKI や NODDI を用いた指標と従来の測定法との関連を Biological Parametric Mapping という手法をもちいて画像同士を比較した結果、FA value は MK and NDI values と有意な正の相関を、MD と ODI values とは有意な負の相関を脳全体で認めた。MK value は NDI value と正の相関を、ODI value とは負の相関を狭い領域において認めた。ODI と NDI values は負の相関を限られた領域内において認めた。MD value は MK、ODI、NDI values との相関を認めなかった (図 1)。また FA、MD value による解析では、今回の対象群中に局所的な加齢性変化を確認することはできなかったが、MK と NDI values による解析では、線条体などの領域において年齢と metrics に有意な正の相関を認めた。一方、ODI values による解析では、尾状核などの領域において年齢と有意な負の相関を認めた。NODDI で得られる ODI と NDI values は各々神経突起密

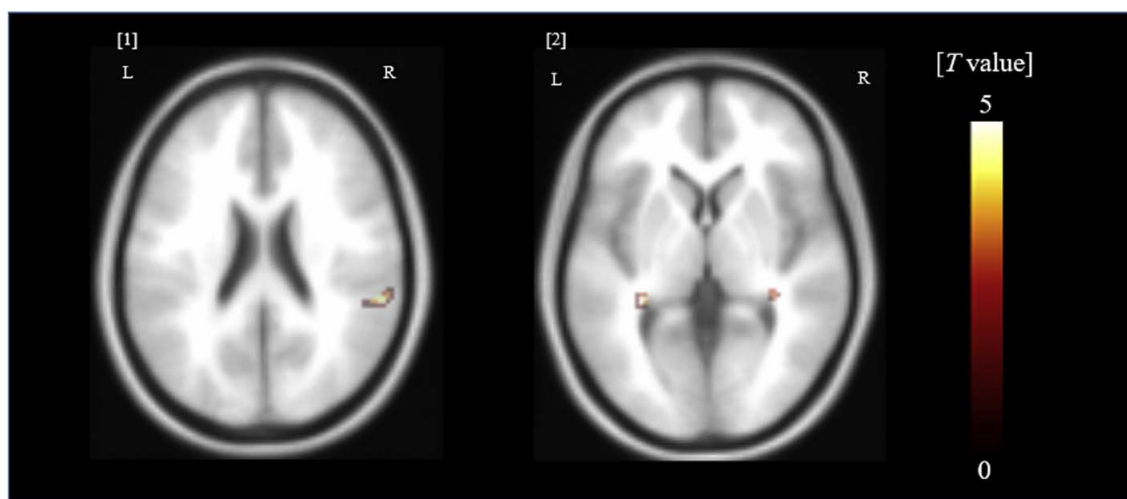
度、神経突起散乱といった意味合いの異なる指標であるが、これらは共に FA value と関連して変化することが明らかになった。このため ODI と NDI values 間でも軽度の相関が確認されたものと推測された。一方、MK および NDI values と年齢との間に正の相関が認められた。基底核などの神経線維走行が複雑に絡み合う領域では神経線維の密度が軽度に疎になることで神経線維走行方向が整い、逆に MK および NDI values が上昇したものと推測された。これらの結果から、DKI や NODDI により算出されたパラメータは従来の FA や MD value よりも鋭敏に脳の微細な構造の変化を察知することが可能であることが明らかとなった。

図 1



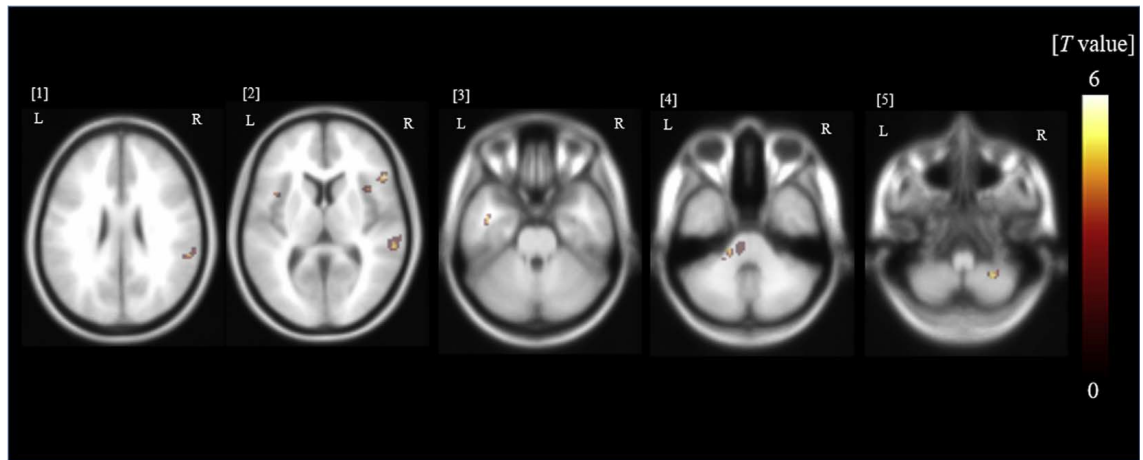
続いて DKI や NODDI を用いて大うつ病性障害患者における疾患特異的、および臨床症状と関連した局所脳構造の変化について検討を行った。大うつ病性障害患者 23 名と精神神経科既往歴のない健常被験者 26 名を対象に 3T MR system により 3 次元 T1 強調画像と dMRI を撮影した。結果、健常者と比較して大うつ病性障害患者群では FA value において白質に有意な差を認めなかった。MK value による解析では MDD 群で上縦束、下前頭後頭束部分の低下を認めた (図 2)。

図 2



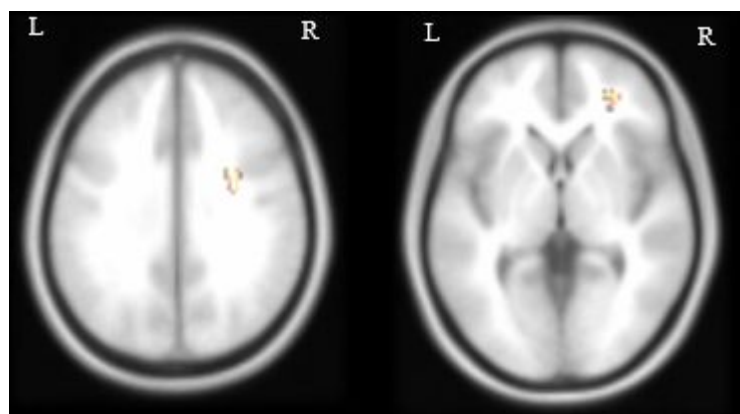
NDI value では MDD で小脳半球、中小脳脚、海馬、両側島、下前頭前野、右上側頭回の低下を認めた (図 3)。

図 3



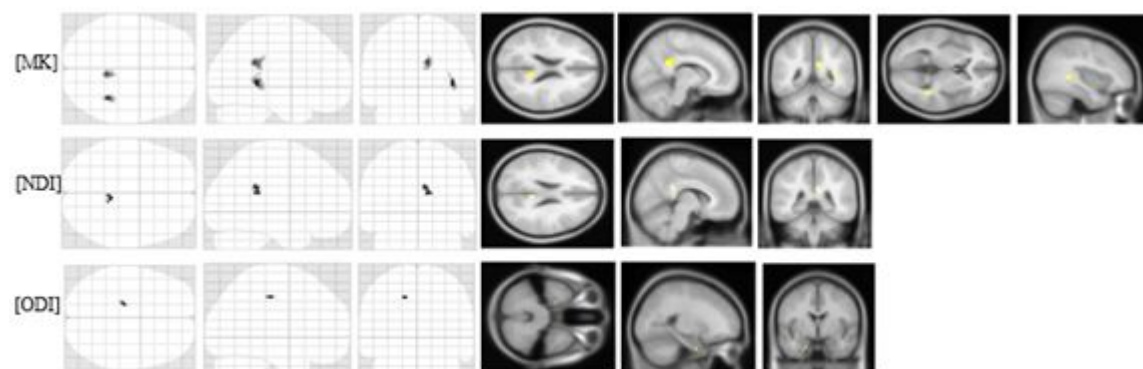
ODI value では MDD における左後頭葉皮質下白質、両側上縦束、左下前頭後頭束の上昇を認めた。なお臨床症状との相関に関しては HAM-D 21 の点数と右前頭前野との有意な正の相関を認めた (図 4)。MDD 患者群では上縦束領域や後前頭後頭束領域における変化が確認されており、過去の DTI を用いた報告に合致した結果であった。その他、前頭葉や頭頂葉皮質領域、島、小脳などの変化が認められた。MDD 患者群では MDD の重症度と前頭葉部分の ODI との間に正の相関を認めた。これまでに、経頭蓋磁気刺激装置 (TMS) による前頭葉部分の刺激により MDD の改善効果が得られることが既に知られており、今回の結果はこの点に矛盾のないものであった。

図 4



双極性障害患者 31 名と健常被験者 28 名を対象に 3 次元 T1 強調画像と DKI を撮影し比較を行った結果では、健常者と比較して双極性障害患者群では MK value が右下前頭後頭束部分、右後部帯状回で低下していることを明らかにした。NDI value では右後部帯状回での低下、ODI value では左海馬での低下を双極性障害患者群で認めた (図 5)。

図 5



以上の点より、今後精神疾患の鑑別や症状評価へ DKI, NODDI が応用されることが期待された。

Lipopolysaccharide (LPS) の投与による大うつ病性障害モデルラットを対象に [11C]PK11195 を用いた検査を行い、うつ病モデル化前後での活性型ミクログリアの量の違いを PET により明らかにした。この結果より、精神疾患モデルマウスの脳内炎症の差異は PET により評価可能であることが示唆された。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Setoyama S, Matsuda H, Kunugi H. The use of diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging of the brain in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2019 May 15;251:231-234. doi: 10.1016/j.jad.2019.03.068.

Ota M, Ogura J, Ogawa S, Kato K, Matsuda H, Kunugi H. A Single Intraperitoneal Injection of Endotoxin Changes Glial Cells in Rats as Revealed by Positron Emission Tomography Using [11C]PK11195. *Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Jun;52(3):224-228. doi: 10.1007/s13139-017-0510-9.

Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Setoyama S, Sone D, Matsuda H, Kunugi H. The use of diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging of the brain in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2018 Mar;98:22-29. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.12.011.

Ota M, Sato N, Maikusa N, Sone D, Matsuda H, Kunugi H. Whole brain analyses of age-related microstructural changes quantified using different diffusional magnetic resonance imaging methods. *Jpn J Radiol.* 2017 Oct;35(10):584-589. doi: 10.1007/s11604-017-0670-7.

〔学会発表〕(計 2 件)

Miho Ota, Noriko Sato, Hiroshi Matsuda, Hiroshi Kunugi. Whole brain analyses of age-related microstructural changes quantified using different diffusional magnetic resonance imaging methods. The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2018.

Miho Ota, Takamasa Noda, Noriko Sato, Hiroshi Matsuda, Hiroshi Kunugi. The use of diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging of the brain in major depressive disorder. The Joint Congress of the 40th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry and the 61th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 2018.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
特記事項なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。