

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07563

研究課題名（和文）認知機能と報酬予測機能の安静時fMRI指標開発とうつ状態バイオタイプ同定への応用

研究課題名（英文）Development of resting state fMRI indices of cognitive and reward prediction function and identification of fMRI biotypes for depression

研究代表者

岡田 剛 (Okada, Go)

広島大学・医系科学研究科（医）・准教授

研究者番号：10457286

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：うつ病で異常が示唆されている認知機能や報酬予測機能に関わる背外側前頭前野や線条体の賦活機能の個人差を、前頭前野、基底核、デフォルトモードネットワークなどに主に重み付けされた安静時fMRI脳領域間機能的結合データにより予測できることが示唆された。うつ病患者と健常者を対象に安静時fMRI脳領域間機能的結合を用いたクラスタリング解析を行ったが、クラスターの間で臨床的特徴に有意差は得られず、今後更なるデータの蓄積と方法論の改善を重ねる必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで主に賦活課題を用いたfMRIをうつ病の病態把握に応用し、うつ病の病態と関連する脳機能変化を明らかにしてきた。一方、これらの所見は個人差が大きくうつ病の異種性が示唆された。また、賦活課題を用いたfMRIは患者への負担が大きくモチベーションの影響を受けるなどの限界もあった。本研究では、うつ病でみられる脳機能変化を反映する安静時fMRI所見を同定し、うつ病の異種性を考慮した研究に応用するための予備的な結果を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：It was possible to predict individual differences in dorsolateral prefrontal cortex and striatal activations related to cognitive and reward prediction function, which are suggested to be abnormal in depression, from resting state fMRI functional connectivity. A clustering analysis using resting state fMRI functional connections was performed on depressed patients and healthy participants, but no significant difference in clinical features was obtained between the clusters. It is necessary to accumulate further data and improve the methodology.

研究分野：精神神経科学

キーワード：安静時fMRI 認知機能 報酬予測 背外側前頭前野 脳機能的結合 うつ病 バイオタイプ

1. 研究開始当初の背景

現状の精神疾患の診断分類の問題点として、客観的な検査法が無く症状のみに基づくカテゴリー診断であるため、併存性やカテゴリー内での異種性が高く、既存の診断カテゴリーに基づく画一的な治療では多くの患者が寛解に至っていないことがあげられる。個々の病態に応じたより有効な治療法を開発するためには、病態と関連した特徴を捉えることができる客観的な検査法が必要になる。機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) は高い空間解像度と時間解像度で、放射性物質や造影剤を使うことなく、非侵襲的にヒトの脳活動を可視化できることから、精神疾患の病態研究にも広く用いられるようになっていく。われわれはこれまでに、うつ病等の精神疾患でその調節機能が障害されていると想定される情動や認知に関する脳内メカニズムを様々な脳賦活パラダイムと脳機能画像解析手法により明らかにするとともに、うつ病や閾値下うつ状態の病態把握や治療効果の評価に応用してきた。なかでもとくに注目したい所見として遂行機能や報酬予測に関わる背外側前頭前野や線条体の賦活機能の変化があげられた (Okada G et al. *Neuropsychobiology* 2003, Okada G et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009, Mori A et al. *J Affect Disord* 2016, Takamura M et al. *Neuropsychobiology* 2016, Takamura M et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017)。これらの所見は、遂行機能や報酬予測などの機能ドメインにおける精神疾患のディメンジョン診断と生物学的基盤に基づく再分類 (バイオタイプの同定) への応用が期待できたが、そのためには多数例で神経回路の評価を行える手法の開発が必要であった。うつ状態の患者に複数の課題を同時に行うことは負担が大きく現実的ではない。研究開始当初、課題を行うことなく脳活動を評価できる方法として安静時 fMRI が注目され、撮像が簡便かつ短時間で行えることから臨床応用への期待がもたれていた。また当時の最新の研究で、個人の安静時 fMRI よりその個人の課題遂行中の脳活動が予測できることが示されていた (Tavor I et al. *Science* 2016)。しかし、精神疾患でその異常が示唆されている機能ドメインに着目して関連する安静時 fMRI 指標を同定する試みや、その得られた指標を精神疾患のバイオタイプの同定に応用することは行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、われわれがこれまでに賦活課題を用いた fMRI 研究で明らかにしてきたうつ病の脳機能異常に関して、その個人差を予想する安静時 fMRI 指標を確立する。さらにその得られた指標を、うつ状態を呈する患者群と健常者を対象に測定し、認知機能や報酬予測などに関する神経回路機能に基づくうつ状態の神経生理学的バイオタイプを同定する。同定されたバイオタイプの妥当性は、うつ症状や認知機能、環境要因 (幼少期および最近のストレスなど) との関連を検討することで評価する。以上の研究により、うつ状態を構成する脳機能のディメンジョンを神経回路レベルで同定し、既存の疾患分類と比較して発症メカニズムや病態がより均一なうつ状態バイオタイプを提案する。

3. 研究の方法

まず、うつ病で機能異常が示唆されている機能ドメインにおける神経回路機能の個人差を安静時 fMRI から予測する手法を確立するため、言語流暢性課題および金銭遅延報酬予測課題を遂行中の fMRI データを 30 例の健常者を対象に安静時 fMRI とあわせて取得した。得られた課題遂行中の fMRI データは一般線形モデルにより統計解析し、遂行機能にかかわる背外側前頭前野、報酬予測にかかわる腹側線条体の賦活機能の評価した。また、安静時 fMRI データは、脳全体を 246 の領域に分けて、異なる領域における脳の活動がどのように相関しているか (脳領域間機能的結合) を解析した。各課題を遂行時の賦活機能を予測するのに最適な安静時脳機能的結合の組み合わせと重みづけの推定には、関連ベクターマシンを用いた。

次に、安静時 fMRI 指標を用いたうつ状態バイオタイプの同定に向けて、うつ病患者における安静時 fMRI における機能的ネットワークの変化、および症状との関連を検討した。さらに、うつ病患者と健常者の計 54 例を対象に安静時 fMRI 脳領域間機能的結合を用いたクラスタリング解析を行い、うつ症状 (Beck Depression Inventory-II: BDI-2 で評価)、認知機能 (Japanese Adult Reading Test: JART で評価)、幼少期ストレス (Child Abuse and Trauma Scale: CATS で評価) やライフイベント (Life Experiences Survey: LES で評価) などの環境要因などの臨床的特徴を、得られたクラスターの間で比較検討した。

4. 研究成果

課題遂行と関連した賦活機能の個人差を、安静時 fMRI で測定される脳領域間機能的結合の重み付け和で推定するモデルの検討では、反芻思考にかかわるとされるデフォルトモードネットワークに含まれる領域に主に重み付けされた安静時 fMRI 脳領域間機能的結合データの重み付け和により、遅延報酬予測課題を遂行中の腹側線条体の賦活機能の個人差を推定できることが明らかになった。また、言語流暢性課題遂行中の背外側前頭前野の賦活機能は、前頭前野、島皮質、基底核などの領域を含む組み合わせに主に重み付けされた安静時 fMRI 脳領域間機能的結合デー

タの重み付け和により推定できることが明らかになった。
 うつ病患者を対象に、安静時 fMRI における機能的ネットワークの変化、およびそのうつ症状との関連を検討した結果では、うつ病患者群では健常対照群と比べて左背外側前頭前野と両側帯状回および外側前頭前野に広がるネットワークの機能的結合が有意に低下しており、その機能的結合性は BDI-II（ベック抑うつ質問票）の認知的要素の点数と負の相関がみられた。これらの結果から、うつ病では左背外側前頭前野を含むネットワークで機能的結合性の低下がみられ、その変化は認知面の症状の個人差と関連していることが示唆された。
 安静時 fMRI 脳領域間機能的結合を用いたクラスタリング解析の結果では、左背外側前頭前野と後部帯状回および基底核と楔部の間の脳機能的結合により、4つのクラスターに分類され（図 1）、得られたクラスターの臨床的特徴を比較検討したところ、クラスター3において CATS のスコアが高い傾向がみられたが（図 2）が有意水準 5% で有意差はみられなかった。今後更なるデータの蓄積と方法論の改善を重ねる必要がある。

図 1.

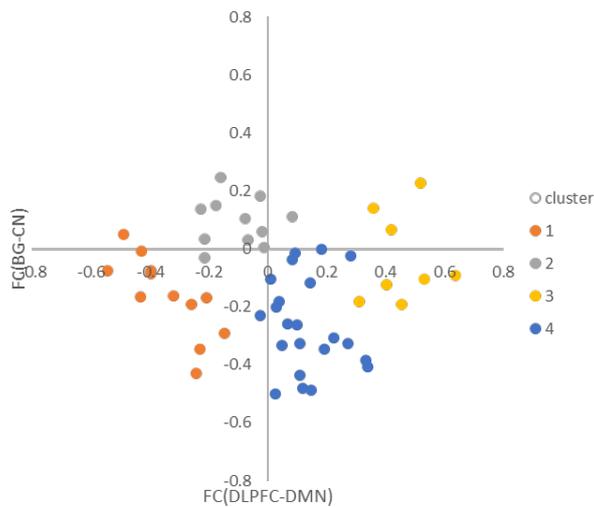
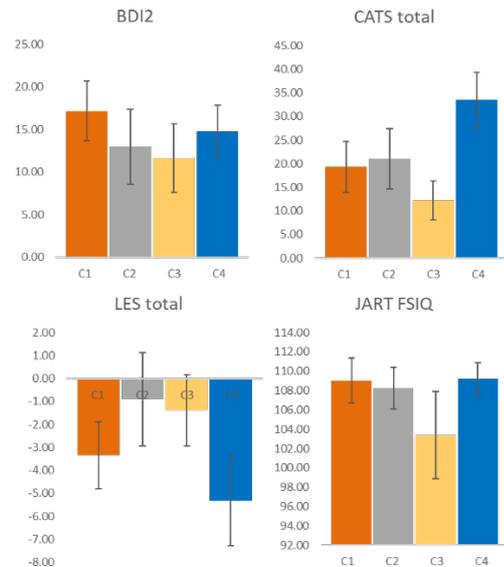


図 2.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森 麻子、岡田 剛、横山 仁史、高村 真広、高垣 耕企、市川 奈穂、吉野 敦雄、岡本 泰昌
2. 発表標題 うつ病における安静時脳内報酬系ネットワークの変化
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田剛
2. 発表標題 脳画像研究からみたうつ病の病態理解
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 麻子、岡田 剛、岡本 泰昌
2. 発表標題 うつの報酬予期障害に関する 脳機能画像研究
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田剛
2. 発表標題 うつ病の神経回路~fMRI を用いた診断・治療法開発の試み~
3. 学会等名 平成30年度生理研研究会 『情動研究会』
4. 発表年 2018年

〔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
研究協力者	森 麻子 (Asako Mori)		
研究協力者	高村 真広 (Masahiro Takamura)		
研究協力者	岡本 泰昌 (Yasumasa Okamoto)		

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
---------	---------