

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：17501
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2021
課題番号：18K15487
研究課題名(和文) ミエリン・マッピング法と神経突起イメージングを用いて気分障害を弁別する試み

研究課題名(英文) An Attempt to Discriminate Mood Disorders Using Myelin Mapping and Neurite Imaging

研究代表者
秦野 浩司 (HATANO, Koji)
大分大学・医学部・准教授

研究者番号：30516092
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では双極性障害とうつ病の違いを検討することを目的とし、頭部MRIを用いて脳皮質のミエリンや神経突起について評価した。

24名の双極性障害患者と16名のうつ病患者の頭部MRI画像からミエリンマップと神経突起指標マップを作成し統計解析を行った。

罹病期間との交互作用を検討すると、うつ病と比べて双極性障害に傾きが正で、両側の前帯状回、下前頭皮質、右の上頭頂皮質などに有意な領域を認めた。双極性障害では、左半球有意で島皮質や後部帯状回、下頭頂皮質など広範に有意な罹病期間との正の相関を認めた。双極性障害では罹病期間とともに大脳皮質のミエリン構造の変化が進行している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直接比較で差を認めなかったものの罹病期間との交互作用および相関から、双極性障害においては脳皮質においてミエリンの進行性の変化が起きている可能性がある。これらの所見が得られた部位におけるミエリンや神経突起に着目することで、今後、双極性障害とうつ病の生物学的な鑑別が可能となる可能性がある。しかしながら、病初期における変化は小さいことが予測されることから困難な可能性はある。今後は、ある程度、罹病期間が長い患者群をあつめてその違いを検討し双極性障害とうつ病のミエリンマップや神経突起画像を用いた鑑別に実用化を図る。

研究成果の概要(英文)： The purpose of this study was to examine the differences between bipolar disorder and depression. Myelin and neurite maps of the brain cortex were evaluated using head MRI.

Myelin and neurite index maps were created from head MRI images of 24 bipolar patients and 16 depressed patients, and statistical analysis was performed.

When interaction with duration of illness was examined, the slope was positive in bipolar disorder compared to depression, and significant areas were found in the bilateral anterior cingulate gyrus, inferior frontal cortex, and right superior parietal cortex. Bipolar disorder showed a positive correlation with duration of illness that was on left hemisphere broadly significant in insular cortex, posterior cingulate gyrus, and inferior parietal cortex. The results suggest that the myelin structure of the cerebral cortex in bipolar disorder may progressively change with the duration of illness.

研究分野：精神神経科学

キーワード：ミエリンマップ 頭部MRI 双極性障害 うつ病 神経突起画像

1. 研究開始当初の背景

(1) 精神疾患は、厚生労働省の医療計画において5大疾病として2013年度から新たに追加された。職場でのうつ病の増加や自殺者が依然年間2万人超存在するなど、国民に広く関わる疾患として重点的な対策が必要とされている。うつ病や双極性障害といった気分障害は、患者の社会的機能の低下、就労困難による経済的・社会的損失、自殺などの多くの問題を抱える。しかし、その病態は未だ不明であり、十分な治療や対応は確立されていない。

(2) これまで、我々は、うつ病や双極性障害など気分障害の病態の解明を目指し、うつ病患者の中で双極性の特徴を持つ双極スペクトラムや、双極性障害の病前因子である循環気質と発揚気質について脳画像研究を行ってきた。近年、MRIを用いた脳画像研究の発展は目覚ましくミエリンや神経突起の分布まで評価できるようになっている。今回、患者を対象として最新のMRI解析法であるミエリン・マッピングと神経突起イメージングを用いて、更なる気分障害の病態解明を目指す。本研究は、早期診断システムの開発や気分障害の病態解明へのブレークスルーとなり、新たな治療法の開発や気分障害による社会的な損失の減少へとつながることが期待される。

2. 研究の目的

双極性障害やうつ病は、患者の社会的機能の低下、就労困難による経済的・社会的損失、自殺などの多くの問題を抱える。これらの精神疾患において、生物学的な診断方法は存在せず、臨床症状のみで診断が行われている。結果として正しい診断が受けられず、双極性障害とうつ病では治療が異なるが、適切な治療が受けられない可能性がある。よって、双極性障害とうつ病を生物学的に鑑別できることは非常に有用性が高い。

近年、MRIを用いた脳構造画像撮像手法において皮質内のミエリンや神経突起について評価することが可能となってきている。本研究では、これらの手法を用いて、双極性障害とうつ病の違いを検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 本研究は大分大学医学部附属病院臨床研究審査委員会の承認を受けて実施した。すべての被験者に、書面と口頭で研究について説明し自署による同意を得た。被験者として40人の気分障害患者(双極性障害24人、うつ病16人)を対象とした。3T MRI装置を用いて、脳構造画像および拡散強調画像を撮像した。

(2) まず、HCP pipelineを用いて、構造画像からMNI標準脳に標準化された皮質表面(軟膜、白質、中間皮質など)を作成、その表面上にミエリンマップを作成した。次に、DTI_PREPROCESSを用いて拡散強調画像を前処理し、続いてNoddiSurfaceMappingを用いて神経突起指標を皮質表面マップ上に計算した。今回用いた拡散強調画像が1shellであったため、このうち方向散乱インデックス(ODI)と等分散体積分率(ISOVF)についてのみ評価した。(図1)

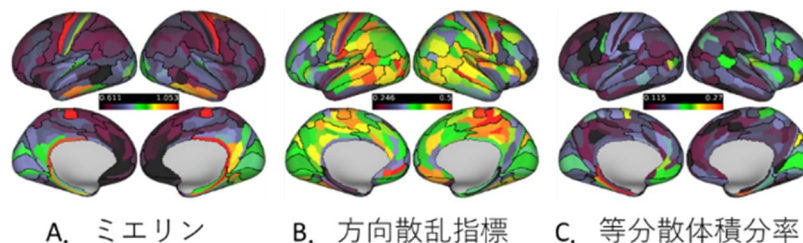


図1. 各インデックスの平均マップ

(3) 統計解析は、HCP-MMP1.0で分画化された各皮質マップに対して、Palmを用いて一般線形モデルでpermutation testを行い、多重比較補正はFWEで行った。年齢と性別、診断をモデルに共変量として組み込んだ。また罹病期間が脳構造に変化を与えているとの仮説から、罹病機関も共変量の一つとした。

4. 研究成果

(1) 双極性障害とうつ病を直接比較した場合、有意な差を認めなかった。

(2) 次に、罹病期間の交互作用をみると、ミエリンマップにおいて、うつ病と比べて双極性障害に傾きが正で、両側の前帯状回、下前頭皮質、右の上頭頂皮質、下頭頂皮質、島皮質、外側側頭皮質などに散在性に有意な領域を認めた。

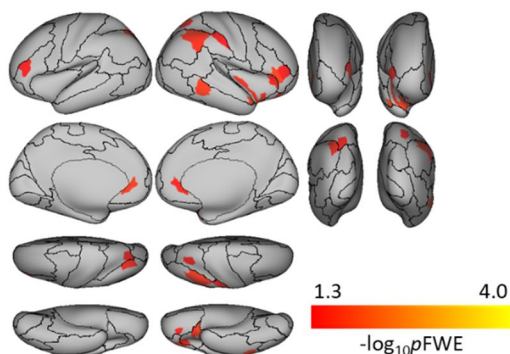


図2. 双極性障害 > うつ病の罹病期間のミエリンにおける交互作用

(3) また診断別では、うつ病では有意な相関を認めなかったが、双極性障害では、左半球有意で島皮質や後部帯状回、下頭頂皮質など広範に罹病期間との有意な正の相関を認めた。他の神経突起インデックスとは有意な関係は認めなかった。

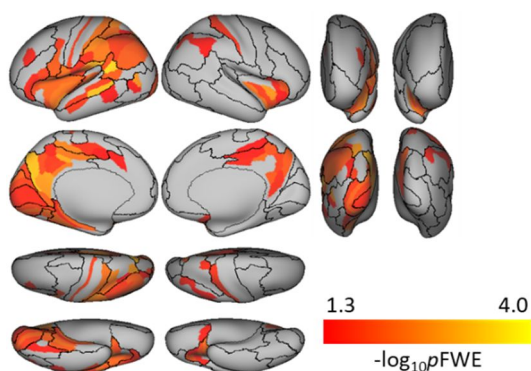


図3. 双極性障害における罹病期間のミエリンにおける相関

(4) 今回の結果から、双極性障害では罹病期間とともに大脳皮質のミエリン構造が変化している可能性がある。また、診断別の結果において、うつ病では、罹病期間と有意な相関領域を認めなかったものの、交互作用は双極性障害と異なっており、うつ病でも閾値下の変化があって、双極性障害とうつ病で経時的な変化の部位と程度が異なる可能性が示唆される。

(5) またミエリンの変化の正負の解釈の問題がある。ミエリンは神経線維と同様の動きをすると予測されるが、今回の研究では神経突起密度は評価できていない。神経突起密度は、高いほど低IQとの関連が報告されており、今回の研究でもミエリンが高くなる大脳皮質の形態変化が当該部位において機能的に低い状態への変化を示している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 秦野浩司
2. 発表標題 ミエリンマッピングと神経突起イメージングを用いた双極性障害とうつ病の皮質構造の違いの検討
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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