

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17214

研究課題名（和文）脳MRI画像を用いた大うつ病における海馬亜区域間シナプス結合異常についての研究

研究課題名（英文）Disturbed hippocampal intra-network in major depressive disorder

研究代表者

渡邊 啓太（Watanabe, Keita）

京都大学・オープンイノベーション機構・特定准教授

研究者番号：70565663

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：大うつ病と健常者を対象に、脳構造画像の高い空間分解能を利用して、海馬内のネットワークを描出した。調べた限り、脳MRI画像を用いて、data drivenに海馬内のネットワークを描出したのは本研究が世界で初めてとなる。結果として、左右の海馬が連動するネットワークと海馬長軸方向に連動するネットワークが描出された。

また、大うつ病患者では、左右の海馬が連動するネットワークが健常者と異なることが判明した。また、このネットワークを定量化することで、使用したデータセット内では正確性78.1%にて、大うつ病と健常者を判別することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究では、脳構造画像の高い空間分解能を利用して、海馬内のネットワークを描出および定量化する手法を開発した。脳内のネットワーク解析は脳機能画像や拡散テンソル画像が主流であるが、フラグシップモデルのMRIを使用する必要がある。今回開発した手法では、一般的なMRIでも評価が可能でより詳細なネットワーク解析が行えると考えている。この手法は日常診療で行われるMRI検査を含めて、幅広く応用が可能である。また、本手法で計測する海馬内ネットワークの指標は、大うつ病の診断や重症度の評価において客観的なバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Evaluating intra-networks in the hippocampus using magnetic resonance imaging (MRI) is challenging.

Here we employed a high spatial resolution of conventional structural imaging and incident component analysis (ICA) to investigate structural covariance intra-networks in the hippocampus. We extracted intra-networks based on the intrinsic connectivity of each 0.9 mm isotropic voxel to every other voxel using a data-driven approach. Further, we investigated the abnormality of the intra-networks in major depressive disorders (MDD).

The ICA extracted seven intra-networks from hippocampal structural images, which were divided into four bilateral networks and three networks along the longitudinal axis. A significant difference was observed in the bilateral hippocampal tail network between patients with MDD and HS. In logistic analysis, all four bilateral networks were significant predictors of MDD, with an accuracy of 78.1%.

研究分野：放射線科学

キーワード：大うつ病 海馬 ネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 大うつ病における脳 MRI 画像を用いた画像解析の重要性

世界保健機関(WHO)は、世界で3億5千万人以上が大うつ病に罹患しており、毎年100万人近くの自殺者のうち、大うつ病患者の占める割合は半数を超えたとの統計を発表した。また本邦における大うつ病による経済損失は2兆6,782億円とされている。そのため、大うつ病の早期診断および治療の重要性が高まっている。一方、大うつ病の診断および重症度の評価は患者の自己申告に基づく要素が大きく、客観的な評価指標の一つとして脳 MRI 画像を用いた画像バイオマーカーの確立は重要であり、大うつ病における脳 MRI 画像を用いた画像解析の必要性は高い。

### (2) 大うつ病における脳形態の異常

大うつ病において3次元 T1 強調画像を用いた脳形態の異常が数多く報告されている。大うつ病や統合失調症などの精神疾患の世界的な多施設共同研究である ENIGMA による深部灰白質構造の調査では大うつ病において海馬や扁桃体、尾状核、淡蒼球など様々な構造の容積減少が生じているが、特に海馬の容積減少が大きいことが報告されている。その他、大脳皮質では背外側前頭前野や眼窩前頭皮質などの容積減少が知られている。

### (3) 海馬亜区域解析の試み

近年は画像解析手法の進歩に伴い、3次元 T1 強調画像や thin slice T2 強調画像を用いて FreeSurfer など様々なソフトウェアにおいて海馬亜区域の segmentation および容積の測定が試みられている。海馬の構造は多様性に富み、亜区域により機能が異なることが知られており、例えばアルツハイマー型認知症や統合失調症、大うつ病など海馬に異常の存在が知られている疾患において、亜区域により障害の有無および程度が異なる可能性が考えられている。

### (4) 3次元 T1 強調画像を用いた脳内 network 解析

脳 MRI 画像を用いた脳内 network の解析は functional MRI を用いた functional network および拡散テンソル画像を用いた tensor based network が主流である。これらの手法を用いて、大うつ病において frontal-limbic circuits など海馬・辺縁系と前頭葉の network 異常や Default mode network の異常が報告されている。その一方で、3次元 T1 強調画像を用いた structural network の手法も提唱されている。Structural network では互いの脳構造において、容積や皮質厚の関連性が存在する場合には互いの脳構造を連結する network が存在するという理論に基づいて脳内 network の評価を行う。過去の structural network と functional network の比較研究では両者に一定の相関があり、structural network は short path length の network 評価に優れ、functional network は long path length の評価に優れることが報告されている。また、tensor based network は白質線維を介した network の評価のため、組織間に白質線維の介在しない network の評価は困難である。海馬や扁桃体、帯状回からなる辺縁系はお互いに密接して存在し、辺縁系の network 評価には structural network が優れると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では大うつ病患者および健常者を対象に海馬亜区域間および辺縁系内の network 解析を行い、大うつ病の発症および症状の原因となる海馬および辺縁系内の network 異常を究明することが本研究の目的である。また、大うつ病の診断において network 値が画像バイオマーカーとして客観的な評価指標となり得るか解析を行う。

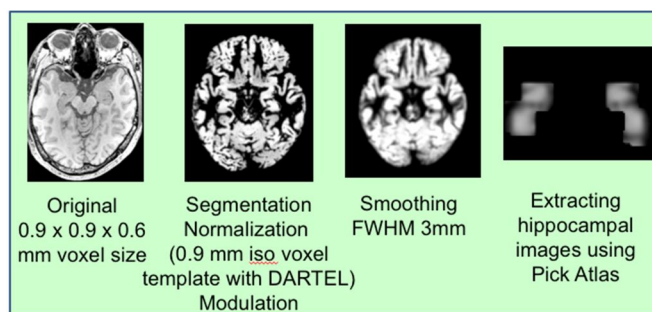
## 3. 研究の方法

Structured Clinical Interview for DSM-IV を用いて精神科専門医が診断した初発エピソードかつ未治療の大うつ病患者77名(平均年齢  $52.0 \pm 15.1$  歳、男性33名)と精神疾患の既往のない健常者79名(平均年齢  $38.9 \pm 10.2$  歳、男性44名)を対象とした。

MRI は GE 社製 SIGNA EXCITE 3T MRI を使用し、 $0.9 \times 0.9 \times 0.6$  mm の空間分解能で 3D fast-spoiled gradient recalled acquisition を撮像した。

画像処理には SPM12 を使用した。灰白質を segmentation した後に、DARTEL を用いて 0.9mm iso voxel の template を作成し、normalization と modulation を行い、FMMH 3mm にて smoothing を行った。Pick atlas を用いて、海馬の mask 画像を作成し、各個人の画像処理した海馬画像を描出した(図1)。

図 1 画像の処理手順



GIFT tool boxにおける Source based morphometry の手法を用いて、これら海馬画像に対して独立成分分析を行い、海馬内の voxel 単位で容積が連動する network(source matrix)を描出した。Algorithmは Infomax を使用し、Stabilization には ICCASO を用い、独立成分数は 9 に設定して解析を行った。

また、各個人における海馬内ネットワークを定量化し、2 項ロジスティック回帰分析を行い、海馬内ネットワークの定量化による大うつ病の診断能を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ネットワークの描出

描出された 9 つの source matrix の内、Xu et al.らの提案した定義に基づいて 2 つをアーチファクトとして除外した。以下の 7 つのネットワークが得られた(図 2)。これらのネットワークは大きく 2 つの傾向に分類された。

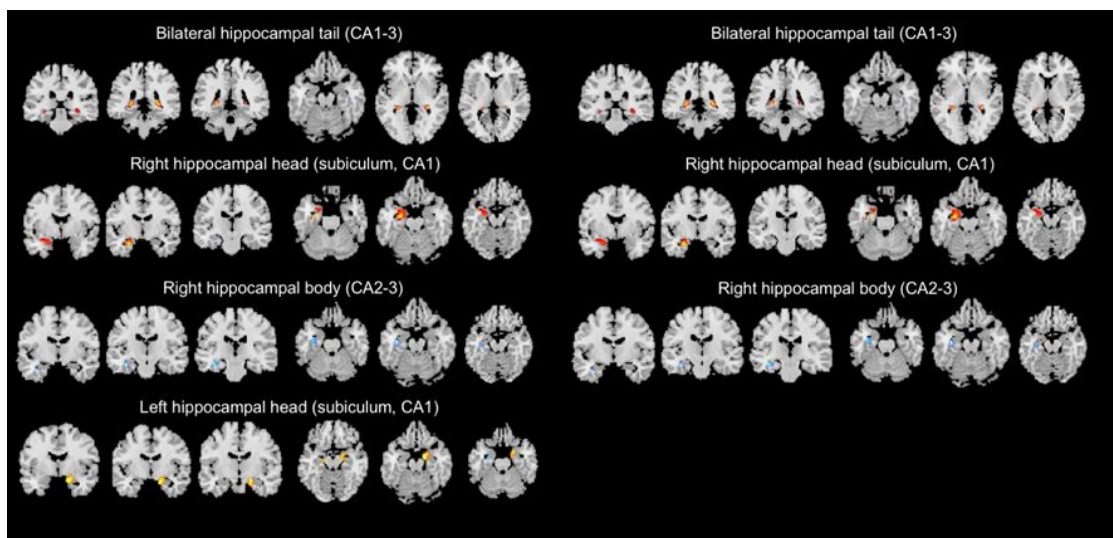
左右の海馬が連動するネットワーク

bilateral hippocampal tail (CA1-3), bilateral hippocampal body-tail (CA2-3), right hippocampal tail (CA1-3), bilateral hippocampal head-body (dentate gyrus-CA4), bilateral hippocampal body-tail (CA1)

海馬の長軸方向に沿ったネットワーク

bilateral hippocampal tail (CA1-3), right hippocampal body (CA2-3), and bilateral hippocampal body-tail (CA2-3)

図 2 海馬内ネットワーク



##### (2) 大うつ病患者と健常者の比較

多変量共分散分析にて、年齢や性別を共変数に設定し、大うつ病患者と健常者のネットワーク値を解析したところ、bilateral hippocampal tail (CA1-3) network ( $p = 0.01$ ,  $p_2 = 0.42$ ) に統計的有意差を認めた。

## 健常者と大うつ病との多変量解析

	<i>F</i>	$\eta^2p$	<i>p</i>
Bilateral hippocampal tail (CA1-3)	6.58	0.04	0.01
Right hippocampal head (subiculum, CA1)	0.73	0.01	0.40
Right hippocampal body (CA2-3)	0.25	0.00	0.62
Left hippocampal head (CA1)	0.00	0.00	0.95
Bilateral hippocampal body-tail (CA2-3)	0.89	0.01	0.35
Right hippocampal tail (CA1-3) -	1.30	0.01	0.26
Bilateral hippocampal head-body (Dentate gyrus-CA4)			
Bilateral hippocampal body-tail (CA1)	2.00	0.01	0.16

Age and sex were set as covariates.

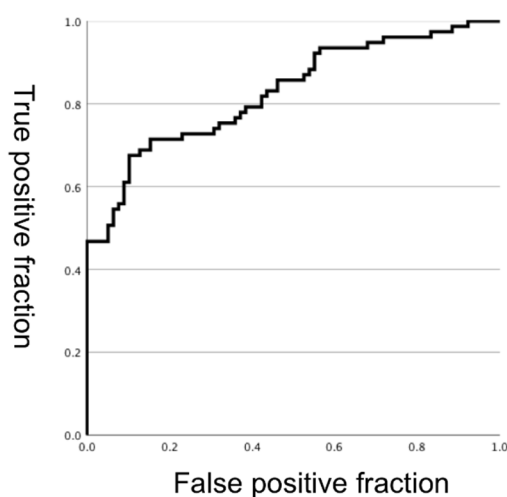
### (3) バイオマーカーとしての大うつ病診断能

2 項ロジスティック回帰にて、疾患の有無を目的変数、7つのネットワーク指標を説明変数として解析を行ったところ、左右の海馬が連動するネットワーク全てが統計的に有意な説明変数であった。確率 50% をカットオフ値に設定したところ、感度 84.6%、特異度 71.4%、正確性 78.1% であった。また、ROC 解析における area under the curve は 0.83 であった(図 3)。

### 2 項ロジスティック回帰分析

	OR	Lower CI	Upper CI	<i>P</i>
Bilateral hippocampal tail (CA1-3)	3.617	2.007	6.519	<0.01
Right hippocampal head (subiculum, CA1)	0.529	0.273	1.024	0.06
Right hippocampal body (CA2-3)	1.38	0.896	2.127	0.14
Left hippocampal head (CA1)	1.151	0.586	2.262	0.68
Bilateral hippocampal body-tail (CA2-3)	0.295	0.145	0.602	<0.01
Right hippocampal tail (CA1-3) -	0.567	0.352	0.915	0.02
Bilateral hippocampal head-body (Dentate gyrus-CA4)				
Bilateral hippocampal body-tail (CA1)	1.895	1.143	3.141	0.01

図 3 ROC 解析



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kakeda Shingo, Watanabe Keita, Nguyen Hoa, Katsuki Asuka, Sugimoto Koichiro, Igata Natsuki, Abe Osamu, Yoshimura Reiji, Korogi Yukunori	4. 巻 10
2. 論文標題 An independent component analysis reveals brain structural networks related to TNF- $\alpha$ in drug-naïve, first-episode major depressive disorder: a source-based morphometric study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00873-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Keita, Kakeda Shingo, Katsuki Asuka, Ueda Issei, Ikenouchi Atsuko, Yoshimura Reiji, Korogi Yukunori	4. 巻 300
2. 論文標題 Whole-brain structural covariance network abnormality in first-episode and drug-naïve major depressive disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 111083 ~ 111083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychnres.2020.111083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渡邊啓太、掛田伸吾、杉本康一郎、香月あすか、吉村玲児、興梠征典	4. 巻 40
2. 論文標題 大うつ病における海馬内networkの異常 [ 大会長賞記録 ]	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本磁気共鳴医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 33-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/jjmr.2019-1699	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡邊 啓太
2. 発表標題 Structural imaging analysis
3. 学会等名 第24回MR実践・先端講座 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊啓太、掛田伸吾、杉本康一郎、香月あすか、吉村玲児、興昶征典
2. 発表標題 Hippocampal network abnormality in Major Depressive Disorder
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 啓太
2. 発表標題 脳画像処理
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会（招待講演）
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