

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16618

研究課題名（和文）ドパミン機能障害の視点からみた抑うつ：DAT-SPECTへのテクスチャ解析の応用

研究課題名（英文）Dopamine dysfunction in depression: application of texture analysis to DAT-SPECT

研究代表者

田村 越紘（Tamura, Takehiro）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：70793876

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）：この研究では、大うつ病障害および双極性障害の患者に対して、脳内のドパミン機能を反映する画像検査であるDAT-SPECTにテクスチャ解析を適用した。この解析により、同一個人で治療の前後に変化することが確認された特徴量が、抑うつの重症度と関連していることが示された。これらの所見は、年齢や薬物治療などの要因では説明されなかった。さらに、この新しい方法は従来の解析技術よりも多くの洞察を提供する可能性がある。テクスチャ特徴量が抑うつの状態マーカーとして有用である可能性が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DAT-SPECT画像にテクスチャ解析を適用するというアプローチを精神障害に初めて適用し、抑うつ状態におけるドパミン機能の可視化とその特異なパターンは何かという学術的問いに対する新たな知見を提供した。本研究以前には、うつ病や双極性障害のDAT-SPECT画像にテクスチャ解析を適用した研究は存在しなかったことに加え、本研究では類似の先行研究と比較しても前例のない、症例数の多さを実現した。DAT-SPECTのテクスチャ特徴量が、同一個人において治療の前後で変化し、抑うつの重症度と関連していることを初めて示し、この特徴量が抑うつの状態マーカーとして有用である可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we applied texture analysis to DAT-SPECT imaging, a type of brain scan that reflects dopamine function, in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. This analysis showed that the identified features are linked to the severity of depression and change with treatment over time in the same individuals. These findings can not be explained by factors such as age or medication. Furthermore, this novel method could provide more insights than conventional analysis techniques. The texture features could be considered potentially valuable as state markers for depression.

研究分野：Neuroimaging

キーワード：depression dopamine dysfunction texture analysis dopamine transporter biomarker

1. 研究開始当初の背景

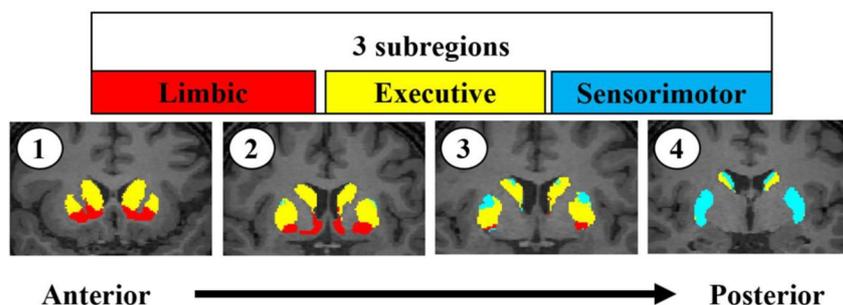
うつ病治療の第一選択である抗うつ薬では、その過半数が寛解に至らないと報告されている。抗うつ薬は主にセロトニン・ノルアドレナリン神経系を標的とするが、ドーパミン神経系の機能低下との関連が示唆される快感消失を呈する群において、この抗うつ薬が効きにくいと指摘されている。抑うつにおけるドーパミン機能障害は、複数のドーパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) 画像研究によって示されてきたが、現時点でこれらの結果が一貫しているとは言い難い。その背景には、対象とする抑うつの重症度、検査機器、および画像解析の方法などの違いが想定されている。関心領域における平均取り込み値によって DAT の密度を示す分布体積比 (distribution volume ratio; DVR) が DAT 結合の指標として標準的に用いられてきたが、この手法は利用可能な画像情報を過度に単純化しているという批判がある。一方、新規手法であるテクスチャ解析では、画像の強度ヒストグラムに加え、画素の相対位置など組織における取り込み値の不均一性に関する 3 次元情報まで含んだ値が得られる。そのため、本解析によって得られる特徴量は、より臨床的に重要な情報を提供できる可能性がある。実際、空間的に不均一なドーパミン消失をきたすとされるパーキンソン病において、DAT-SPECT のテクスチャ特徴量は臨床指標との有意な相関を示すことが報告されている。これらの知見は、抑うつにおける DAT-SPECT へテクスチャ解析を適用することにより、抑うつで生じる DAT 結合の変化をより鋭敏に検出できる可能性を示唆するものである。

2. 研究の目的

本研究では、DAT-SPECT のテクスチャ特徴量が抑うつの有無や重症度によって変化するという仮説を立て、これを検証することを目的とする。

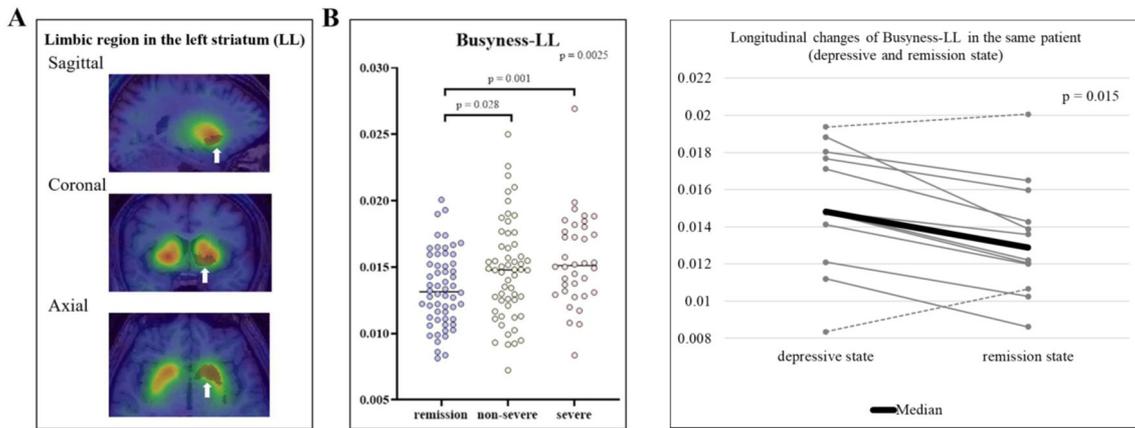
3. 研究の方法

2016 年 4 月から 2021 年 10 月の間に東京医科歯科大学病院精神科で DAT-SPECT を実施した患者のうち、大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder; MDD) および双極性障害 (Bipolar Disorder; BD) と診断された患者を対象とした。パーキンソン病やその関連疾患を含む器質性精神障害、物質使用障害の患者を除外し、計 150 名 (MDD112 名、BD38 名) の患者データを抽出した。臨床情報は、性別、年齢、抑うつの重症度、罹病期間、大うつ病エピソードの総回数、1 年以内の喫煙・電気けいれん療法 (electro convulsive therapy; ECT) 歴を取得した。また、DAT-SPECT の取り込み値に影響を与える内服薬に関する情報も取得した。さらに、同一個人における抑うつの縦断的経過を調べるために、対象の一部 (12 名) で抑うつ (治療前) と寛解状態 (治療後) のテクスチャ特徴量を比較した。また、年齢や性別がテクスチャ特徴量に与える影響を評価するため、国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会 (A2014-125) で承認済みの先行研究で使用した 40 人の健常者データも解析した。参加者は全員日本人であった。研究プロトコルは、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を受けて実施された (M2019-038)。線条体の関心領域は Oxford-GSK-Imanova Striatal Connectivity Atlas を用いて、機能的な小領域 (辺縁系、実行系、感覚運動系) に分割して作成した (下図)。これらの処理は、MATLAB 上で動作する SPM12 を用いて実施した。また、LIFEx software (ver.7) を用いて、Neighborhood Gray Level Difference Matrix (NGLDM) に基づく 3 つのテクスチャ特徴量 (coarseness、contrast、busyness) を抽出した。各領域から得られたテクスチャ特徴量は、抑うつの重症度に基づく 3 群間 (重症うつ、非重症うつ、寛解) で、Jonckheere-Terpstra 検定を用いて比較した。健常者群においては、年齢と性別がテクスチャ特徴値に与える影響をピアソンの相関を用いて検討した。統計解析は全て SPSS 28 を用いて実施した。



4. 研究成果

複数の DAT-SPECT のテクスチャ特徴量が、MDD および BD の抑うつ重症度に関連していることが示された。特に、線条体の左腹側領域（すなわち辺縁系）における busyness (busyness of the limbic region in the left striatum; busyness-LL) が最も強い関連を示した(左図)。この知見は、投薬の影響を考慮しても変わらず、対象を MDD に限定した場合も統計学的に有意であった。また、busyness-LL は快感消失の程度と強く関連していた。同一個人における治療前後の比較検証により、この特徴量は抑うつ治療に伴って可逆的に変化することが確認された(右図)。健常者データを用いた検証では、busyness-LL は年齢や性別に影響されなかった。一方、従来指標である DVR は抑うつ重症度と有意な関連を示さず、投薬の影響を受けやすいことが示された。本研究ですでに抑うつを発症している患者を対象に busyness-LL が抑うつと寛解状態で異なることを示し、この所見が同一個人の治療過程においても観察されることを確認した。疾患ではなく、状態である抑うつそのものが DAT 結合を変化させることを明確に示した研究は、これが初めてである。DAT-SPECT のテクスチャ特徴量が、気分障害患者の抑うつ重症度と関連し、抑うつの状態マーカーとして有用である可能性が示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 Tamura Takehiro, Sugihara Genichi, Okita Kyoji, Mukai Yohei, Matsuda Hiroshi, Shiwaku Hiroki, Takagi Shunsuke, Daisaki Hiromitsu, Tateishi Ukihide, Takahashi Hidehiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Dopamine dysfunction in depression: application of texture analysis to dopamine transporter single-photon emission computed tomography imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-022-02080-z	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 Tamura Takehiro, Takagi Shunsuke, Hayakawa Akane, Oyama Jun, Fujino Junya, Shiwaku Hiroki, Takahashi Hidehiko, Sugihara Genichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Case report: Recurring and treatment-resistant depression in acquired hepatocerebral degeneration due to a congenital portosystemic shunt	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in 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） 10.3389/fpsy.2024.1402695	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------