

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791223

研究課題名(和文) マルチモーダル・イメージングを用いた強迫性障害における島皮質関連神経基盤の解明

研究課題名(英文) The pathophysiology of obsessive-compulsive disorder revealed by multi-modal neuroimaging

研究代表者

中前 貴 (Takashi, Nakamae)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50542891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では強迫性障害の病態生理を、複数の核磁気共鳴画像(MRI)のモダリティーを用いて調べることを目的とした。T1強調画像を用いた灰白質体積の検討からは、強迫性障害患者では健常者と比べて、島皮質を含む複数の領域の灰白質体積が減少していることが分かった。拡散強調画像を用いた検討では、強迫性障害患者では健常者と比べて、眼窩前頭皮質と腹側線条体を結ぶ白質線維が線条体のより背側に投射しており、なおかつ、構造的結合性が強くなっていることが見いだされた。これらの結果から、強迫性障害の病態生理には、前頭皮質-線条体回路だけでなく島皮質を含む他の脳領域の異常も関与していることが示された。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder (OCD) using multi-modal magnetic resonance imaging technique. Analysis of T1-weighted images showed reduced grey matter volumes in several brain regions including the insula in patients with OCD compared to healthy controls. Analysis of diffusion weighted images revealed abnormal topography and increased structural connectivity of white matter fibers that connect the orbitofrontal cortex and the ventral striatum in patients with OCD compared to healthy controls. These results suggested that not only fronto-striatal circuits but also other brain regions including the insula are associated with pathophysiology of OCD.

研究分野：精神神経科学

キーワード：強迫性障害 核磁気共鳴画像(MRI)

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder: OCD) の病態生理として前頭皮質-線条体回路の異常が想定されているが、我々が行った先行研究 (Nakamae et al., 2008; Nishida, Nakamae et al., 2011) では島皮質の脳構造異常が示されており、島皮質を含む辺縁系領域の関与も示唆されていた。

(2) 前頭皮質-線条体回路の異常については、過去の安静時 fMRI 研究によって、OCD では健常者と比べて、眼窩前頭皮質と腹側線条体の間の機能的結合性が亢進していることが繰り返し報告されていたが (Sakai, Nakamae et al., 2011)、トラクトグラフィーを用いて両領域間の白質線維の構造異常を直接調べた研究はみられなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、OCD の病態生理に関与していると考えられる前頭皮質-線条体回路ならびに島皮質について、複数の MRI モダリティを用いて検証することを目的とした。

(1) T1 強調画像を用いた解析では、全脳における灰白質体積の異常だけでなく皮質厚の異常についても同時に評価することを目的とした。

(2) 前頭皮質-線条体回路においては、前頭葉腹側部は線条体の腹側部に、前頭葉背側部は線条体の背側部に線維を投射するという構造的なトポグラフィーが存在し、過去の安静時 fMRI の研究からは、OCD と健常者とを比較した場合、腹側線条体の腹側部と眼窩前頭皮質の間の機能的結合には両群間に差は見られなかったが、腹側線条体背側部と眼窩前頭皮質の間の機能的結合が OCD 群において高かったことから、眼窩前頭皮質から腹側線条体に投射される線維が、OCD 群ではより背側にまで及んでおり、かつ、両領域間の構造的結合性も強くなっているのではないかという仮説が立てられた。拡散強調画像を用いた解析では、この仮説を検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 無投薬 OCD 患者 20 名と、年齢、性別などを合わせた健常者 20 名を対象とした。被検者には Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID) を実施し、他の精神疾患の合併がないこと確認した。強迫症状については Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) を用いて重症度を評価し、Y-BOCS 10 点以下の軽症例は除外した。

(2) Philips 社製 3 テスラの MRI 機器を用いて T1 強調画像を撮像した。Voxel-Based Morphometry (VBM) 8 と呼ばれる解析ソフト

を用いて二群間を比較することで灰白質体積の異常の有無を調べると共に、FreeSurfer と呼ばれる解析ソフトを用いて同じく二群間の比較を行うことで、皮質厚の異常の有無についても調べた。

(3) 同じ被検者を対象に、32 方向の印可軸を用いて拡散強調画像を撮像した。FMRIB Software Library (FSL) と呼ばれる解析ソフトを用いて、線条体を seed ROI (関心領域)、眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex: OFC)、背外側前頭皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)、背側前部帯状回 (dorsal anterior cingulate cortex: dACC) を target ROI として connectivity-based parcellation と呼ばれる解析を行った。線条体の各ボクセルにおいて各前頭皮質の関心領域から投射を受ける確率を表す connectivity map を作成し、標準座標に変換。その重心の Z 軸 (腹側-背側) 座標を二群間で比較することで、前頭皮質の各関心領域から線条体に投射する線維がどのように分布しているのかを調べた。

(4) 確率的トラクトグラフィーを用いて、前頭皮質の各関心領域と connectivity map の間を結ぶ線維を描出し、線維の構造的結合性の指標となる fractional anisotropy (FA) 値を測定した。

(5) Connectivity map の Z 軸座標ならびに白質線維の FA 値と、臨床指標との相関解析を行った。

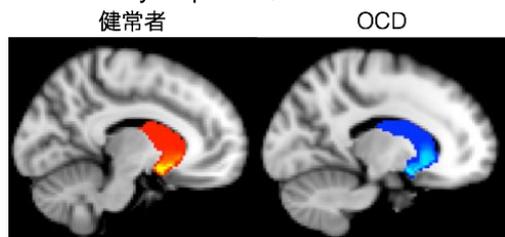
## 4. 研究成果

(1) T1 強調画像の解析では、我々のサンプルからは灰白質体積ならびに皮質厚の異常を見いだすことはできなかった。サンプルサイズが少ないことが問題と考え、研究計画を変更し、これまでに当施設で収集した MRI データを多施設共同研究グループである、OCD Brain Imaging Consortium (OBIC) に提供し、大規模な解析を実施した。412 名の OCD 患者と 368 名の健常者の群間比較を行ったところ、前頭皮質-線条体回路に含まれる背内側前頭皮質、前部帯状回、下前頭回とならんで、島皮質における灰白質体積の減少が認められ、本研究の仮説の一部が証明された。さらに、被殻、島、OFC 領域の灰白質体積においては、群と年齢の間に交互作用が認められた。すなわち、健常者では加齢と共にこれらの領域の灰白質体積が減少していく一方で、OCD 患者では、体積が保たれるという結果であり、この結果も、島皮質が OCD の病態生理に関与していることを示唆するものであった。これらの結果については、American Journal of Psychiatry 誌上で報告した (de Wit, Nakamae, et al., 2014)

(2) 拡散強調画像の解析では、線条体の各

ボクセルにおいてOFCからの投射をうける確率を表す connectivity map を標準座標に置換し、重心のZ軸（腹側-背側）座標を両群間で比較したところ、OCD群ではZ軸座標が大きい、すなわち、OFCから投射される線維がより線条体の背側部にまで及んでいるという仮説通りの結果が得られた（図1）。

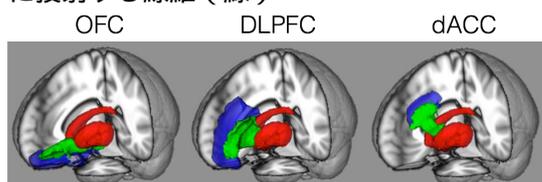
図1 健常者群とOCD群における、OFCから線条体に線維が投射する確率を表す connectivity-map の比較



(3) 相関解析では、ほぼすべての connectivity map と発症年齢との間に負の相関が見られた。すなわち、発症年齢が低いほど、前頭皮質から線条体に向かう線維がより背側に投射しているという結果であり、OCDのひとつのサブタイプの病態生理を表している可能性が考えられた。

(4) 確率論的トラクトグラフィ解析では、OFC, DLPFC, dACC から線条体に投射する線維をうまく描出することができた(図2)。dACC, DLPFCと線条体を連絡する線維のFA値については両群間に有意差を認めなかったが、OFCと腹側線条体を結ぶ線維のFA値は、OCD群では健常群と比べて有意に高く、両領域間の構造的結合性が亢進していることが示唆された。この結果は、安静時fMRIを用いた先行研究で両領域間の機能的結合性が亢進していることと一致する結果と考えられた。このようにOFCと線条体を結ぶ線維がOCDの病態生理に深く関与していることが示唆されたが、これは、近年OCDの動物モデルを対象に行われている光遺伝学の技術を用いた研究結果と一致するものであった(Ahmari, 2013)。これらの結果は、国内学会(第36回日本生物学的精神医学会)、国際学会(7th International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorder, 12th World Congress of Biological Psychiatry)で発表すると共に、オンラインジャーナルであるPLOS ONEにて報告した。

図2 OFC, DLPFC, dACC(青)から線条体(赤)に投射する線維(緑)



以上の結果から、強迫性障害の病態生理には、前頭皮質-線条体回路だけでなく島皮質を含む他の脳領域の異常も関与していることが示された。今後は、こうした脳構造異常が治療前後で変化するのを見ていく、縦断研究に発展させていきたいと考えている。

#### <引用文献>

Ahmari SE, et al. Science 340: 1234-1239, 2013.

Nakamae T, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32:1221-1226, 2008.

Nishida S, Nakamae T, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35:997-1001, 2011.

Sakai Y, Nakamae T, et al. Eur Psychiatry 26: 463-469, 2011.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

Nakamae T, Sakai Y, Abe Y, Nishida S, Fukui K, Yamada K, Kubota M, Denys D, Narumoto J. Altered Fronto-striatal Fiber Topography and Connectivity in Obsessive-Compulsive Disorder. PLOS ONE 9(11):e112075, 2014. 査読有り  
doi: 10.1371/journal.pone.0112075

de Wit SJ, Alonso P, Schwenen L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, Stein DJ, Fouche JP, Soriano-Mas C, Sato JR, Hoexter MQ, Denys D, Nakamae T, Nishida S, Kwon JS, Jang JH, Busatto GF, Cardoner N, Cath DC, Fukui K, Jung WH, Kim SN, Miguel EC, Narumoto J, Phillips ML, Pujol J, Remijnse PL, Sakai Y, Shin NY, Yamada K, Veltman DJ, van den Heuvel OA. Voxel-based Morphometry Multi-center Mega-Analysis of Structural Brain Scans in Obsessive-Compulsive Disorder. Am J Psychiatry. 171:340-349, 2014. 査読有り  
doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13040574

中前 貴. 強迫性障害における扁桃体. Clinical Neuroscience 32:678-679, 2014. 査読無し  
<http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=1538>

中前 貴, 成本 迅. 強迫性障害における認知機能障害. 臨床精神医学 42:1513-1520, 2013. 査読無し  
[http://arcmedium.co.jp/publication01.php?a=201312\\_1](http://arcmedium.co.jp/publication01.php?a=201312_1)

中前 貴. 強迫性障害の難治性-その病像や

基準、対応を考える．難治例に対する新たな治療法の可能性．精神神経学雑誌 115:997-1003, 2013. 査読無し  
<https://journal.jspn.or.jp/jspn/openpdf/1150090997.pdf>

中前 貴．難治性強迫性障害の特徴と治療選択．精神科 23:207-210, 2013. 査読無し  
<http://www.kahyo.com/item/SE201308-232>

〔学会発表〕(計 5 件)

Nakamae T. Altered frontostriatal connectivity in obsessive-compulsive disorder. 12th World Congress of Biological Psychiatry. 2015 June 16; Athens, Greece.

中前 貴．強迫性障害における前頭皮質-線条体回路とセロトニン機能．第 36 回日本生化学的精神医学会 2014 年 10 月 01 日;奈良．

Nakamae T, Narumoto J, Abe Y, Sakai Y, Nishida S, Yamada K, Denys D, Fukui K. Altered fronto-striatal fiber topography in obsessive-compulsive disorder. 7th International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorder. 2013 Oct 9-10; Barcelona, Spain.

中前 貴．難治例に対する新たな治療法の可能性．第 109 回日本精神神経学会学術総会．2013 年 5 月 25 日;福岡．

中前 貴．強迫性障害の難治例の特徴と治療選択 第 5 回日本不安障害学会学術大会 2013 年 2 月 3 日;札幌．

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

中前 貴 (NAKAMAE, Takashi)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・精神機能病態学・助教

研究者番号：50542891

### (2) 研究協力者

西田 誠司 (NISHIDA, Seiji)

酒井 雄希 (SAKAI, Yuki)