

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26461737

研究課題名（和文）治療抵抗性気分障害におけるインスリン抵抗性の病態生理学的影響に関する検討

研究課題名（英文）The investigation regarding physiological effects of insulin resistance on treatment resistant mood disorder

研究代表者

成田 耕介（Narita, Kosuke）

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70345677

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：老年期健常群において、Default mode networkのハブであるPrecuneusとAnterior Cingulate cortexのconnectivityが、射幸性など報酬系検査のパフォーマンスと優位に負の相関を示すことが明らかになった。さらに、安静時脳機能検査において、BOLD信号をフーリエ変換した際に得られるPower-law exponentをlog変換して得られるベータが、課題の反応速度と関連していることを示した。

研究成果の概要（英文）：The connectivity between Precuneus and Anterior Cingulate cortex in resting MRI were significantly associated with performance of risk taking in decision-making under risk condition in the elderly. Then, resting MRI data showed that power-law exponent obtained by fourier transformation was associated with reaction time.

研究分野：精神医学

キーワード：老年期精神障害 治療抵抗性気分障害 安静時脳MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

『気分障害 (Mood disorder)』は、アメリカ精神医学会 (American Psychiatric Association ; APA) が作成した診断・統計マニュアルである DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) により、さらに大うつ病性障害 (Major depression)、双極性障害 (Bipolar disorder) 等に細分化されている。一般に『うつ病』や『躁うつ病』として知られるこれらの精神障害は、患者本人・家族に著しい苦痛を生み、ひいては社会にとっての甚大な人的・経済的損失をもたらしている。気分障害による国内の休職者数は、厚生労働省の発表 (2011年) で 20 万人を超えると報告されているが、実数はこれをはるかに上回るとする見方もある。さらにショッキングなデータとしては、気分障害を理由として休職に至った人の 40% 以上が、休職が明けたあとも、復職がままならず、退職に追い込まれていることが明らかになっている (2014 年, 独立行政法人 労働政策研究・研修機構)。海外のデータを紐解いても、一定期間標準的な精神科治療を受けたにもかかわらず改善が得られない『治療抵抗性』の気分障害患者は、気分障害全体の 40% を超えると推定されており (Rush et al., 2006)、様々な新規の治療戦略が提案されているにも関わらず、寛解率は改善されていないのが現状である。

2. 研究の目的

調査により幅はあるものの、気分障害と糖尿病の合併率は 12~27% と報告されており、両者は密接な関連性があると考えられている。われわれは、インスリン抵抗性や動脈硬化重症度、大脳灰白質の局所体積あるいは大脳白質の異方向性比率、あるいは GABA-A レセプター分布の関連性を比較・検討し、末梢から中枢に渡る包括的データを収集することで、気分障害とインスリン抵抗性の病態生理学的関連性を明らかにし、

両病態に対する新規治療戦略の策定に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

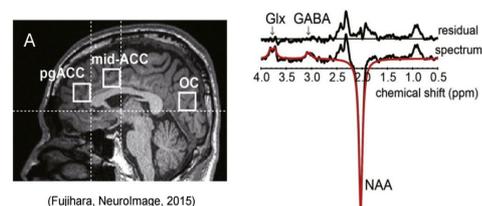
メタボリック症候群のリスク因子が少ない 50 歳以上の健常人および気分障害群、健常対象群を対象として、血液検査、脳 MRI 検査、脳イオマゼニル SPECT (脳内 GABA-A レセプター分布測定)、さら MR スペクトロスコピーによる MEGA-PRESS 法 (図 1: 非侵襲的に生体内の脳 GABA 濃度を測定することができる)、放射性物質を用いないで脳内血流分布を調べることが可能な Arterial Spin Labeling 法、脳神経線維の整然性を定量評価することが可能な拡散テンソル画像、脳形態学的検査など、様々な手法を同一対象に対して施行して、中枢から末梢に至る包括的データを収集し、治療抵抗性気分障害の形成因子を抽出する。また血液検査では、血糖値やインスリンなどインスリン抵抗性の指標となる検査項目に加えて、高感度 CRP、IL-6、TNF-alpha など炎症反応因子について調べた。

4. 研究成果

最終的に健常正常群 30 例、老年期健常 40 例を収集完了しており、現在も患者群のデータ収集を継続している。まず、健常群を対象とした検討では、前部帯状回皮質の GABA 濃度が、ヒトの射幸性行動と優位に関連していることが示された。

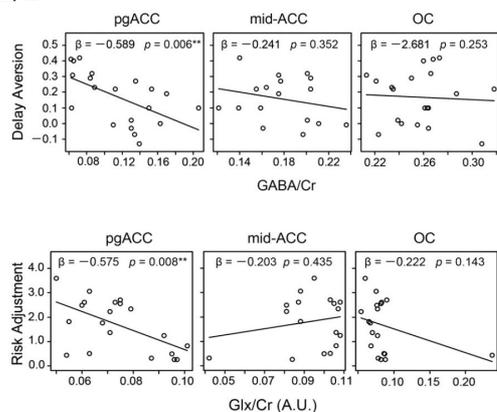
より詳細には、損害を避けようとする傾向は前部帯状回皮質の GABA 濃度が低い

図 1: MRS with MEGA-PRESS



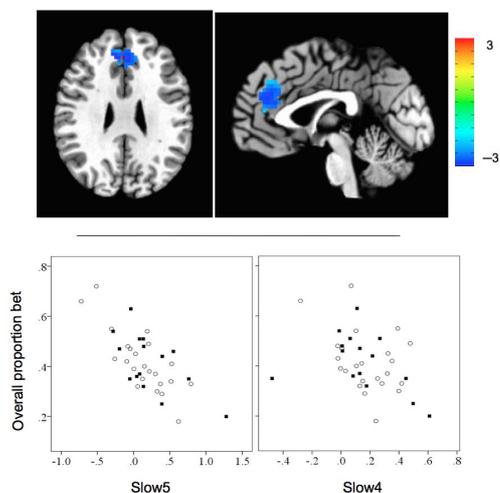
ほど高くなり(図2)、またリスクを好む傾向は、同脳皮質のグルタミン酸+グルタミン酸濃度が高いほど、高い報酬を得るためにリスクを冒す傾向が低いことが示された(Fujihara et al., 2015)。

図2:



上記の結果は、高齢者を対象とした検討でも再現された。さらに、高齢者に対する安静時機能的脳MRI検査を用いた検討において、高い報酬を得るためにリスクを冒す傾向と、Default Mode Network(DMN)において、ハブであるPrecuneusと前部帯状回との連結性が、負の相関にあることが明らかになった(Motegi et al., 投稿中; 図3)。

図3: Risk TakingとDMN



なお、この検討では安静時機能的MRI検査のBOLD信号解析において、解析対象とする周波数成分によって、Risk Taking Scoreの関連性が異なることも明らかとなった。さらに画像間で、精神症状と関連する度合いを検討する目的で、MRS、ASL、DTI、T1-weighted ImageおよびIomazenil-SPRCT画像データを精神症状と包括的に検討している。データ量が膨大であり、新規解析技術の策定が必要となるため、解析にはなお時間を要するが、Gray matterのmean diffusivityが興奮性神経伝達物質の産生能と関連性があることを見出すなど、新たな知見が得られつつある。安静時機能的MRIデータ解析については、従来の

Seed-based functional connectivityや独立成分分析、ReHo法のみならず、BOLD信号をフーリエ変換して得られたexponentをPower-lawとして線形に処理することで、個体間で大きく異なっていた周波数分布をPower-lawの傾き(ベータ)として比較する方法を用いたところ、reaction timeと前部帯状回のベータの関連性を見出すなど、パフォーマンスと安静時脳活動の関連性を抽出することが出来た。またこれまで得られた画像解析技術を用い、Anorexia nervosaの上部側頭回体積が、注意機能テストのパフォーマンスと優位に関連していることも明らかになった。

気分障害とインスリン抵抗は、互いに複雑に絡み合いながら、両者の罹患率や治療抵抗性を悪化させている可能性があると考えられ、両者の関連性を明確に紐解くことは、環境因も絡むその複雑性から、極めて困難な作業ではあるが、その一方で、関連性の網目をひとつひとつ検証してゆくことにより、治療抵抗性気分障害およびメタボリック症候群の患者さん双方にとって有益となるような、新たな治療戦略の策定に寄与できるものと、著者らは考えている。今回得られた画像データと、血液データの関連性解析はまだ途上であり、結果が得られ次第パブリッシュする。

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 1 件)

1) Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, Fukuda M., 2015. Relationship of γ -aminobutyric acid and glutamate+glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge Gambling Task. Neuroimage. 109:102-8. 査読あり

[学会発表](計 3 件)

1) 脳活動のスケールフリーな指標と課題施行中の行動について: 笠木 真人、成田耕介 第19回ヒト脳機能マッピング 2017年3月9日、京都

2) 健常高齢者における後部帯状回 GABA濃度とDefault mode networkおよび認知機能の関連性について: 茂木 智和、成田耕介 第19回ヒト脳機能マッピング 2017年3月10日、京都

3) 摂食障害患者における、認知心理課題と脳画像の検討: 鈴木 雄介、成田耕介 第19回ヒト脳機能マッピング 2017年、京都

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

成田 耕介(Kosuke Narita)
群馬大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：70345677

(2)研究分担者

福田 正人(Masato Fukuda)
群馬大学・医学系研究科・教授
研究者番号：20221533