

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19744

研究課題名(和文) 神経ネットワークに着目した治療抵抗性うつ病へのECTとrTMSの治療機作の解明

研究課題名(英文) Widespread white matter microstructural abnormalities related to cognitive impairment in bipolar disorder and major depressive disorder: A DTI study

研究代表者

山田 信一 (Yamada, Shinichi)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70549716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：双極性障害(BD)群、うつ病(MDD)群においては、HC群と比較し、脳梁を含む広範な脳領域でFA値の低下が認められた。双極性障害(BD)群において平均FA値の低下と言語性記憶課題の低成績との有意な相関が認められ、うつ病(MDD)群において平均FA値の低下と数字順列課題・トークン運動課題・符号課題の低成績との有意な相関が認められた。本研究の結果は、気分障害では白質神経線維の微細構造という解剖学的なレベルの異常が共通して存在し、それぞれにおいて特異的な認知領域と関連していることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：The FA of WM in widespread regions including CC in the BD, and MDD groups was significantly reduced compared with those in the HC group. The mean FA of the WM skeleton with statistical differences correlated with performance on the list learning in the BD group, and correlated with performance on the digit sequencing task, token motor, and symbol coding in the MDD group. Our results suggested widespread WM microstructural abnormalities, which were associated with cognitive impairment in patients with BD and MDD. This study contributes to the understanding of WM pathophysiology in BD and MDD.

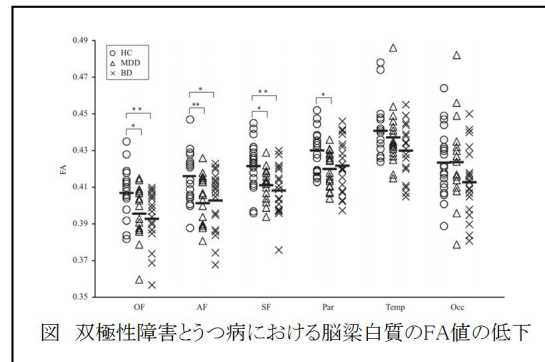
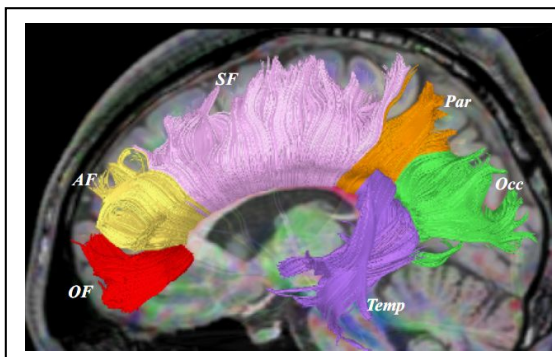
研究分野：気分障害を対象にDTIを手法とした脳画像研究

キーワード：気分障害 白質微細構造異常 認知機能障害 DTI

1. 研究開始当初の背景

当教室では、継続的に、主に脳機能画像、脳構造画像、神経生理学的手法を用いて、精神疾患の病態を神経ネットワークの障害の視点から検討を進めてきた。申請者の代表的な研究成果(Yamada: J Affective Disorders 2015)を以下に記載する。

双極性障害、うつ病では、寛解期においても認知機能障害が存在すること、特に前頭葉機能と関連する認知機能の障害がしばしば指摘されていることから、両疾患において、脳梁を介して両側の前頭葉を連絡する白質神経線維束の微細構造異常と認知機能障害が関連するとの仮説を立て、拡散テンソル画像(DTI)の tract specific analysis (TSA) を用いて検討した。その際、脳梁の白質神経線維束を皮質領域への投射部位別に6つに細分化して検討した。結果は、1) 両疾患群において、両側前頭葉を連絡する白質線維束の拡散異方性(fractional anisotropy, FA)値が低下し(図 2)うつ病群においてのみ、FA 値の低下が数字順列課題と符号課題の低成績と有意な相関を示した。結果は、両疾患群における前頭葉を連絡する軸索髄鞘の障害と、うつ病群における脳梁の白質線維の障害と認知機能障害の関連を示唆しており、本研究は、気分障害で認められる認知機能障害には神経ネットワークの障害が関与し、それらの障害には白質神経線維束の微細構造という解剖学的なレベルの異常が関連しているとの仮説を支持した。



近年注目されている神経ネットワークの障害の視点からの精神疾患の病態の検討は、主に脳構造・機能画像の撮像・解析方法の進歩によるところが大きく、当教室でも、上記のように、DTI の TSA を用いた気分障害の病態の検討を報告した(Yamada 2015)。一方で、当教室では、双極性障害において、ヒト脳で神経伝導速度を調整する役割を担うミエリンの量を反映する MRI の T1w/T2w 比の脳内変化を検討し、脳梁での平均 FA 値の低下と同比の低下を報告した(Ishida 2017)。この結果は、双極性障害における神経ネットワークの障害に微細な解剖学的異常が関与するとの仮説を支持した。

2. 研究の目的

以上の我々のこれまでの研究を土台とし、双極性障害とうつ病における神経ネットワークの障害の基盤を、DTI を中心とした脳構造画像解析を用いて検討し、白質微細構造異常と認知機能障害の関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

DTI のデータに関心領域を設定しないで全脳を探索的に評価する TBSS(tract-based special statistics)を用いた。

4. 研究成果

TBSS の結果、双極性障害群とうつ病群の広範な脳領域の FA 値は健常群よりも有意に低下し、双極性障害群において平均 FA 値の低

下と言語性記憶の障害との有意な相関が認められ、うつ病群において平均 FA 値の低下と作業記憶障害、運動機能障害、注意機能障害との有意な相関を示した(山田, 第 39 回日本生物学的精神医学会 2017)。本研究の結果は、気分障害では白質神経線維の微細構造という解剖学的なレベルの異常が共通して存在し、それぞれにおいて特異的な認知領域と関連していることを示唆する。

今後は神経ネットワークの障害への介入として、精神疾患の治療の発展に貢献したい。当教室では、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)による神経ネットワークの Neuromodulation に着目し、神経精神疾患に対する rTMS の治療機作を検討してきた(Takahashi 2015, Takahashi 2013)。また、mECT 施行後のうつ病の再燃に関する検討について、学会発表(奥平 2017)を行った。将来的には患者毎の神経ネットワークの障害と治療反応性との関連を個別的に評価することで、精神疾患において神経ネットワークへの Neuromodulation 作用を持つ治療を効果的に選択する臨床指標として我々の用いた脳画像解析法が利用されることを目指したい。

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 3 件)

1. Ishida T, Donishi T, Iwatani J, Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y: Elucidating the aberrant brain regions in bipolar disorder using T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images. Psychiatry

Research Neuroimaging 263:76 - 84, 2017.

2. Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Kita A, Sakamoto Y, Yamamoto M, Terada M, Shinosaki K. Microstructural abnormalities in anterior callosal fibers and their relationship with cognitive function in major depressive disorder and bipolar disorder: A tract-specific analysis study. Journal of Affective Disorders 174: 542-548, 2015.
3. 高橋隼, 鵜飼聡, 喜多彬, 山田信一, 正山勝, 辻富基美, 篠崎和弘: rTMS/NIRS の同時測定による上側頭回-前頭葉の脳部位間結合性の評価. 日本薬物脳波学会雑誌 16:23-28, 2015.

[学会発表](計 4 件)

1. 山田信一, 高橋隼, 石田卓也, 大星裕司, 寺田正樹, 篠崎和弘, 鵜飼聡: 統合失調症と気分障害における白質微細構造異常と認知機能障害との関係: DTI 研究. 第 39 回 日本生物学的精神医学会 2017.
2. 奥平和也, 辻富基美, 山田信一, 山本眞弘, 坂本裕司, 上西優介, 大沢恭子, 大星裕司, 高橋隼, 鵜飼聡: 和歌山医大病院における mECT 施行後のうつ病の再燃に関する検討. 第 21 回日本精神保健・予防学会学術集会 2017.
3. 山田信一, 高橋隼, 石田卓也, 鵜飼聡, 寺田正樹, 篠崎和弘: うつ病と双極性障害における白質微細構造異常と認知機能障害との関係: DTI 研究. 第 16 回精神疾患と認知機能研究会 2016.
4. 山田信一, 高橋隼, 石田卓也, 鵜飼聡, 寺田正樹, 篠崎和弘: うつ病と双極性障害における白質微細構造異常と認知機

能障害との関係: DTI 研究. 第 18 回日本
薬物脳波学会学術集会 2015.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 信一 (YAMADA SHINICHI)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号: 70549716