

令和元年6月10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10253

研究課題名(和文) 認知機能と脳画像、遺伝子の統合的解析による強迫性障害のエンドフェノタイプの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the endophenotype of obsessive-compulsive disorder by integrated analysis of cognitive function, brain imaging and genes

研究代表者

村山 桂太郎 (Murayama, Keitaro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20645981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では強迫性障害(OCD)の患者とその両親、同胞を対象とし、脳画像解析と神経心理機能検査を用いて、中間表現型を同定することでOCDの客観的な指標を用いた生物学的異種性を明らかにすることが目的であったが、両親や同胞は当初予定の30名をリクルートすることができず、本研究の当初の目的は完遂できなかった。

しかし、OCD群と健常コントロール群の二群比較を行い、安静時においてOCD群は背側尾状核と前島部を含むいくつかの脳領域との機能的結合の増大が認知的柔軟性の低下と関連していることを導き出し、海外の学会にて報告した。現在結果を海外の専門雑誌に投稿し査読中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤を内服していない強迫症における安静時脳内ネットワークの研究報告は世界的にも数が少ない。本研究ではそのような強迫症においては、健常群と比較して安静時における脳ネットワークの異常、特にデフォルトモードネットワークや顕著性ネットワークの機能的結合の低下と認知的非柔軟性の低下が関連していることを導き出した。このことは強迫症の脳ネットワークの機能的結合の異常と認知機能障害に関連があるという貴重な知見を報告でき、学術的意義があったと考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify the biological indicator by the endophenotype of obsessive-compulsive disorder(OCD). We planned to investigate the differences of the brain activity and neuropsychological function between OCD, their first degree siblings and healthy controls(HC). However, we could not complete this study because we could not recruit enough number of the first degree siblings of the OCD patients.

We, however, explored the difference between OCD and HC groups in the functional brain network related to impaired cognitive flexibility by using a seed-based approach from dorsal striatal regions of interest. Significant differences between the OCD and HC groups were identified in the resting state functional network from the dorsal caudate. Increased functional connectivity from the dorsal caudate to the dorsal anterior cingulate cortex and anterior insula was associated with poorer cognitive flexibility in the OCD group.

研究分野：精神医学

キーワード：エンドフェノタイプ 強迫症 認知機能障害 脳画像

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

1. 研究開始当初の背景

強迫性障害 (OCD) は強迫観念と強迫行動によって特徴づけられる精神疾患で、有病率は2~3%といわれている。疫学研究ではOCD患者の第一度近親者は一般人口の8倍の発症率でありその遺伝的負荷が示唆されている。しかし近年では遺伝子変異と複雑な精神症状を直接対応させることは限界があるとの認識が進み、精神疾患という表現型と遺伝子の間に位置する神経生物学的な特徴を endophenotype (中間表現型) として用いることが有用と考えられている。

2. 研究の目的

OCD患者とその第一近親者を対象とし、脳画像解析と神経心理機能検査を用いた生物学的異種性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

【概要】

未治療もしくは少なくとも2週間は向精神薬を服用していないOCD患者30人(OCD群)、OCD患者の第一度近親者30名(親族群)、健常対象者30名(健常群)を対象として、脳画像撮影と血液サンプルの採取、神経心理機能検査を行う。各群間の比較解析を行い、客観性が高い生物学的指標としての endophenotype を同定し、それらの同定された endophenotype 同士の関連を検討する。

【対象】

OCD群:九州大学病院OCD専門外来に受診した患者からリクルートする。構造化面接によってOCDと診断され向精神薬による治療をこれまでに受けていない、もしくは少なくとも2週間は向精神薬を服用していないものをエントリーする。65歳以上のもの、OCD以外の精神疾患が主診断であるものは除外する。

親族群:OCD専門外来のOCD患者からリクルートを行う。OCD患者群と年齢、性別をマッチングさせる。構造化面接で過去および現在の精神疾患をもつものは除外する。

健常群:構造化面接で過去および現在の精神疾患を除外した健常者で、OCD患者群と年齢、性別をマッチングさせる。

【評価項目】

臨床症状評価:強迫症状の評価にはYale-Brown Obsessive Compulsive Scale、うつ症状、不安症状にはハミルトンうつ病スケール、ハミルトン不安スケールを実施する。

神経心理機能評価:Stop Signal Task, Wisconsin Card Sorting Scale, Iowa Gambling Task, Stroop Test を使用し、反応抑制機能、遂行機能、選択的注意を評価する。

【神経画像により脳の構造、機能の評価】

MRI撮像を以下の各条件下で撮像を行い、脳構造及び脳機能を測定する。

構造画像、拡散テンソル画像、機能画像

【遺伝学的検査】

全対象者から採血し、ゲノムDNAを抽出後、DNAメチル化の解析を行う。

【解析】

OCD群と親族群と健常群の3群での比較解析

得られた脳神経画像と神経心理機能検査所見を用いて、これらの3群で一要因分散分析などの比較解析を行い、OCD群と親族群に共通する神経基盤の異常を同定する。

Endophenotype同士の相関解析

上記比較解析で得られた変化を認めた脳神経画像所見と神経心理機能検査、臨床症状との関連を調査する。

遺伝学的解析

患者、親族、対照群の3群とDNAメチル化の関連について、神経心理、脳神経画像を endophenotype として臨床データも含めて、相関解析およびロジスティック回帰解析を用いた多変量解析を行う。

4. 研究成果

研究期間内にOCD群41名、親族群15名、健常群52名の撮像と神経心理機能検査を終えた。親族群については統計学的に妥当性を得る当初の計画人数(30名)をリクルートすることができず、本研究の当初の目的は完遂できなかった。

しかし、統計学的に十分な人数をリクルートできたOCD群と健常群を対象として、脳における機能的結合および認知的柔軟性との二群比較を行った。結果としてOCD群は背側尾状核と前島部との機能的結合の増大が認知的柔軟性の低下と関連していること、健常群では背側尾状核と前島部との機能的結合性の低下が認知的柔軟性の低下と関連していることを導き出し報告した。また、対象者が少ないという限界点はあったが、OCD親族群でOCDを発症していない13名と背景を一致させた健常者13名を対象として、Wisconsin Card Sorting Test, Stop Signal Task, Stroop Test, Iowa Gambling Task といった神経心理検査を施行し、親族群において認知的柔軟性が存在する可能性が示唆されたことを報告した。

5. 主な発表論文等

2019年5月27日時点で査読中。

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

1. Hirofumi Tomiyama, Keitaro Murayama, Tomohiro Nakao. Impaired cognitive flexibility and brain network of obsessive-compulsive disorder. 26th Cognitive Neuroscience Society Annual Meeting. 2018

2. 蓮澤優, 中尾智博, 村山桂太郎, 豊見山泰史, 溝部太郎. 強迫性障害の第一度親族における実行機能. 第11回日本不安症学会学術大会. 2018年。

〔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:

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:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 中尾 智博

ローマ字氏名: NAKAO tomohiro

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 大学病院

職名: 講師

研究者番号(8桁): 50423554

研究分担者氏名: 樋渡 昭雄

ローマ字氏名: HIWATASI akio

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 医学研究院

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 30444855

研究分担者氏名: 光安 博志

ローマ字氏名: MITSUYASU hiroschi

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：特別教員

研究者番号（8桁）：00533176

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。