

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08076

研究課題名(和文) 児童思春期強迫症における脳画像と認知機能の統合解析によるエンドフェノタイプの解明

研究課題名(英文) Endophenotype integrated analysis of brain imaging and cognitive function in adolescent obsessive-compulsive disorder.

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、児童思春期における強迫性障害の患者と、その家族に同様の脳ネットワークの異常を認めるかを調査することであった。しかし児童・思春期の患者とその家族のリクルートが進まず、画像解析、神経心理検査の解析に必要な対象者数に至らなかった。そのため、成人の強迫性障害患者とその近親者を対象として、脳の大域ネットワークならびに神経心理機能に異常を認めるか調査を行った。

結果として、強迫性障害患者だけではなく、その家族も共通する脳のネットワーク異常が存在していることを明らかにすることができた。加えて、強迫性障害の患者における認知機能障害が脳のネットワークの異常と関係していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

強迫性障害は脳の線条体や眼窩前頭皮質、視床といった部位がその病態に強く関与していることが報告されてきた。近年では、脳の様々な部位が機能的に結合し、いくつかの大域的なネットワークを構成していることが分かっている。本研究では、強迫性障害の患者がその脳ネットワークに異常があるということに加えて患者の家族にもそのような異常があることを明らかにした。つまり、脳ネットワークの異常が強迫性障害のエンドフェノタイプ(中間表現型)であることを示唆することができたといえる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate whether patients with obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence and their relatives have abnormalities in similar intrinsic brain networks. However, the recruitment of child and adolescent patients and their relatives did not proceed, and the number of the subjects required for imaging and neuropsychological test analysis was not reached. Therefore, we investigated whether there were abnormalities in the intrinsic brain network and neuropsychological functions in adult patients with OCD and their relatives.

The results revealed that not only OCD patients but also their relatives had common abnormalities in their intrinsic brain networks. In addition, we found that cognitive dysfunction in OCD patients is related to abnormalities in the large intrinsic brain networks.

研究分野：強迫性障害の病因解明

キーワード：強迫性障害 エンドフェノタイプ 脳画像研究 神経心理機能 脳大域ネットワーク 安静時機能的MRI 反応抑制障害 小脳

1. 研究開始当初の背景

強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder: 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。平均発症年齢は 20~25 歳であるが、その半数は初めて強迫症状が出現した時期が児童思春期であるといわれている。児童思春期に発症した OCD は男女比が 2~3 : 1 であるのに対し成人発症では 1:1.35 とその比が男性優位から女性優位と移行し、併存疾患についても児童思春期発症 OCD においては注意欠陥多動症やチック障害が多いのに対し、成人期発症 OCD は不安症や気分障害が多いといわれており、発症時期の違いにおける OCD の異種性が以前より指摘されている。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負因が示唆されている。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。OCD 全体における endophenotype については、神経心理機能における認知機能障害が目立っており、なかでも遂行機能における反応抑制と認知的非柔軟性を endophenotype とする報告を認めるが、研究ごとの不一致も多い。本疾患における脳神経画像研究においては、全脳解析による脳構造研究や functional MRI (fMRI) を用いた脳機能研究が多く行われ、本疾患の神経学的病因と推測されていた前頭眼窩面や尾状核だけではなく、前帯状回や視床、さらには前頭前野領域、頭頂葉領域、後頭領域、島など広範囲の形態的及び機能的な異常が存在することが示唆されている。

今回の我々の研究は、これまでに報告が無い児童思春期の OCD とその第一度近親者を対象に、endophenotype としての脳形態画像及び機能画像所見と神経心理機能を調査し、それらの相関を調べ、より本質的な児童思春期 OCD の生物学的病態を明らかにすることであった。しかし、対象者のリクルートが解析可能な人数まで達しなかった。その原因として、2020 年 1 月以降の国内における新型コロナウイルス感染症の拡大による受診の控えが原因の一つとして挙げられる。また研究参加基準を満たしていても研究参加の同意を得るまで至らない例もあった。そこで、児童思春期 OCD と比較することを念頭にしていた成人 OCD (以下 OCD と略) を対象に以下の研究を実施した。

2. 研究の目的

2.a. OCD と健常対照者を対象に、反応抑制機能と安静時における脳の機能的結合の比較を行い、「認知課題実施時 (task-related)」の異常の基盤となる「安静時 (resting-state)」において、どのような脳の機能的結合の変化が存在するのかを明らかにすること。

2.b. OCD 患者とその第一度近親者、健常対照者において、Default mode network といった脳大域ネットワークの比較を行い、強迫症状を認めない第一度近親者における脳大域ネットワークの異常を明らかにすること。

2.c. OCD 患者における感覚現象 (Sensory Phenomena, 以下 SP と略) の有無によって認知的非柔軟性や意思選択機能に差異を認めるかを調査すること。

3. 研究の方法

3.a. 向精神薬を内服していないOCD患者41名、健常者49名を対象とし、resting state fMRI (rsfMRI)にて撮像を実施した。反応抑制機能はstop signal reaction time (SSRT)を用いて評価した。反応抑制に関連している前補足運動野と下前頭回の機能的結合について、OCD群と健常群にて比較を行った。

3.b. 向精神薬を内服していないOCD患者47名、OCD患者の第一度親族群21名、62名の健常群を対象とし、rsfMRIを撮像した。cingulo-occipital salience network(SN)は島前部と背側前帯状回を、default mode network(DMN)は内側前頭前野と後部帯状回を、front-parietal networkは背外側前頭前野を seeds とし、機能的結合について三群の比較を行なった。

3.c. 向精神薬を内服していないOCD患者60名を対象とした。SPの有無は、University of Sao Paulo Sensory Phenomena Scale(USP-SPS)によって評価し、USP-SPSで現在の得点が0点の者を「SP無し(OCD-noSP)」と定義した。認知機能の評価は、日本語版Wisconsin Card Sort Test 慶應バージョン(WCST)におけるNelson型保続性の誤り(PEN)およびMilner型保続性の誤り(PEM)、Stroop Test 日本語版、Stop Signal TestにおけるStop-Signal Reaction Time(SSRT)、Iowa gambling Test (IGT)におけるNet-Scoreにて実施した。

4. 研究成果

4.a. 従来から反応抑制機能に特異的な関連が示唆されていた前補足運動野-下前頭回だけではなく、認知機能に幅広く関与する大域ネットワークを構成している背側前帯状回、島といった領域との機能的結合において健常群と比較してOCDに違いが存在することが明らかになった。本結果は、これまでの反応抑制関連の皮質線条体回路だけではなく、脳全体の大域的な機能ネットワークがOCDの反応抑制障害に関連していることを示唆された。

本研究結果はHuman Brain Mapping誌へ報告を行った。

4.b. 健常群と比較してOCD患者と第一度近親者は島前部と後部帯状回、背外側前頭前野と視床の機能的結合が強いことが明らかになり、両者には大域的な脳機能ネットワークの異常が共通して存在することが推測された。

本研究はProgress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry誌に報告を行った。

4.c. OCD+SPが43名、OCD-noSPが17名であった。OCD+SP群におけるUSP-SPSの平均点数は 9.02 ± 5.54 であった。各群における平均年齢は男/女数はOCD+SPが20/23、OCD-noSPが4/13、OCD+SPが 30.91 ± 11.33 、OCD-noSPが 25.29 ± 10.78 、推定言語性IQはOCD+SPが 104.53 ± 9.00 、OCD-noSPが 103.06 ± 10.78 であった。Y-BOCS total scoreの平均点はOCD+SPが 24.91 ± 5.96 、OCD-noSPが 22.35 ± 5.50 であった。HAM-D-17の平均点はOCD+SPが 4.37 ± 4.10 、OCD-noSPが 5.59 ± 5.85 であり、HAM-AはOCD+SPが 5.86 ± 7.01 、OCD-noSPが 7.18 ± 7.39 であった。

群間において性別、年齢、推定言語 IQ、強迫症状 (Y-BOCS score) において有意差は認めなかった (性別, $F = 2.63$, $p = .146$; 年齢, $t = -1.37$, $p = .176$; 推定言語性 IQ, $t = 0.55$, $p = .584$; Y-BOCS, $t = 1.53$, $p = .134$)

WCST における %PEM ($t = -0.6$, $p = .538$, $d = 0.18$)、%PEN ($t = 0.06$, $p = .956$, $d = .24$) では両群に有意差を認めなかった。Stroop test における Trial word T-score ($t = 0.253$, ($p = .495$, $d = .07$))、Trial Color T-score ($t = -0.160$, $p = .115$, $d = .04$) にて有意差を認めなかった。Stop signal test における SSRT ($t = -0.98$, $p = .333$, $d = .28$) では両群に有意差を認めなかった。IGT における total Net Score ($t = 1.165$, $p = .350$, $d = .17$) では両群に有意差を認めなかった。また Block1 から Block5 までにおける Net Score においても有意差を認めなかった (Block1, $t = 1.633$, $p = .608$, $d = .11$; Block2, $t = 1.230$, $p = .377$, $d = .26$; Block3, $t = 0.458$, $p = .324$, $d = .13$; Block4, $t = 0.683$, $p = .903$, $d = .17$; Block5, $t = 0.334$, $p = .967$, $d = .10$)。

つまり OCD 患者において SP の有無により認知的非柔軟性、意思決定機能に差異を認めず、SP は遂行機能低下には関与しない可能性が示唆された。

本研究は日本認知・行動療法学会第 47 回大会にて発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Murayama K, Tomiyama H, Tsuruta S, Ohono A, Kang M, Hasuzawa S, Mizobe T, Kato K, Togao O, Hiwatashi A, Nakao T	4. 巻 -
2. 論文標題 Aberrant resting-state cerebellar-cerebral functional connectivity in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder.	5. 発行年 2021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/fpsyt.2021.659616.	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 Tomiyama H, Nakao T, Murayama K, Nemoto K, Ikari K, Yamada S, Kuwano M, Hasuzawa S, Togao O, Hiwatashi A, Kanba S	4. 巻 24
2. 論文標題 Dysfunction between dorsal caudate and salience network associated with impaired cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroimage: Clinical	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） 10.1016/j.nicl.2019.102004.	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 Tomiyama H, Murayama K, Nemoto K, Tomita M, Hasuzawa S, Mizobe T, Kato K, Ohno A, Tsuruta S, Hiwatashi A, Nakao T	4. 巻 Nov. 24
2. 論文標題 Increased functional connectivity between presupplementary motor area and inferior frontal gyrus associated with the ability of motor response inhibition in obsessive-compulsive disorder.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Brain Mapping	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） 10.1002/hbm.25699	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 Tomiyama H, Murayama K, Nemoto K, Hasuzawa S, Mizobe T, Kato K, Matsuo A, Ohono A, Kang M, Togao O, Hiwatashi A, Ishigami K, Nakao T.	4. 巻 116
2. 論文標題 Alterations of default mode and cingulo-opercular salience network and frontostriatal circuit: A candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological 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） 10.1016/j.pnpbp.2022.110516	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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tomiyama H, Nakao T, Murayama K
2. 発表標題 A biological investigation of OCD and hoarding disorder by neuroimaging methods.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keitaro Murayama, Tomohiro Nakao, Hirofumi Tomiyama, Sae Tsuruta, Aikana Ohno, Suguru Hasuzawa Shigenobu Kanba
2. 発表標題 Is there abnormal functional connectivity between the cerebellum and the cerebrum networks in un-medicated patients with obsessive-compulsive disorder?
3. 学会等名 18th International Forum on Mood and Anxiety Disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村山桂太郎、豊見山泰史、大野愛哉、蓮澤優、溝部太郎、加藤研太、Kang Mingi、松尾陽、中尾智博
2. 発表標題 強迫症患者と第一度親族における意思決定機能-意思決定機能は強迫症におけるエンドフェノタイプなのか?
3. 学会等名 第13回日本不安症学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村山桂太郎、豊見山泰史、Kang Mingi、蓮澤優、溝部太郎、加藤研、松尾陽、大野愛哉、中尾智博
2. 発表標題 強迫症患者における感覚現象の有無による認知機能の差異
3. 学会等名 日本認知・行動療法学会第47回大会
4. 発表年 2021年

〔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
研究分担者	中尾 智博 (Nakao Tomohiro) (50423554)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	樋渡 昭雄 (Hiwatashi Akio) (30444855)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	山下 洋 (Yamashita Hiroshi) (20253403)	九州大学・大学病院・学術研究員 (17102)	

	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
研究協力者	豊見山 泰史 (Tomiya Hirofumi)		

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
---------	---------