

機関番号：31201
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591458
 研究課題名（和文） 神経メラニン MRI を用いたうつ病、統合失調症のカテコラミン系機能形態解析
 研究課題名（英文） Analyses of catecholamine system in depression and schizophrenia by using neuromelanin magnetic resonance imaging
 研究代表者
 佐々木真理（SASAKI MAKOTO）
 岩手医科大学・医学部・教授
 研究者番号：80205864

研究成果の概要（和文）：

我々は、脳幹カテコラミン神経核に存在する神経メラニンを描出する神経メラニン MRI を開発し、うつ病・統合失調症におけるこれらの神経核の機能異常の検出を試みた。うつ病では青斑核の不明瞭化を認め、ノルアドレナリン系の機能低下が示唆された。また、視覚的にも高い感度・特異度でうつ病と健常者を鑑別することができた。統合失調症でも黒質緻密部の明瞭化、中脳腹側被蓋野の不明瞭化を認め、ドパミン系の機能異常が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated signal changes in catecholamine nuclei of the brain stem by using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging (MRI). In the depressive patients, signal intensity of the locus ceruleus was attenuated as compared with schizophrenic patients and healthy controls with high sensitivity and specificity, suggesting hypofunction of the noradrenergic system. In schizophrenia, signals from the substantia nigra pars compacta tended to be augmented and those from the ventral tegmental area tended to be reduced, suggesting dysfunction of the dopaminergic system. Neuromelanin MRI is a promising technique to elucidate functional changes in the catecholamine neurons of the brain stem that occur in psychiatric diseases.

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：神経放射線診断学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI、神経メラニン、うつ病、統合失調症、カテコラミン、黒質、青斑核

1. 研究開始当初の背景

近年の画像診断の進歩はめざましく、新しい検査法が次々に登場しているが、神経伝達物質に関する機能情報を得ることは容易ではない。

うつ病や統合失調症などの精神疾患にお

いて、PET, SPECT による受容体・トランスポーターイメージングが試みられているが、特徴的な画像所見を見出すには至っていない。また、うつ病や統合失調症の成因に深く関与している青斑核などの脳幹カテコラミン神経核の機能変化の計測法は未だ存在しない。

一方我々は、カテコラミン合成・代謝の

副産物である神経メラニンが常磁性体であることに着目し、独自の高コントラストMRI画像を開発して神経メラニン由来の信号の可視化に成功した(図1)(Sasaki M, et al. Neuroreport 2006)。本手法は、高磁場3 Tesla MRIのS/N比向上とT1緩和時間延長、高速spin echo(FSE)法の磁化移動効果を利用して、神経メラニンを内因性分子プローブとして活用するもので、生体の青斑核ノルアドレナリン神経細胞や黒質緻密部ドパミン神経細胞を直接描出可能な世界初の独創的手法といえる。

本手法を用いることで、Parkinson病などにおける黒質緻密部・青斑核の神経細胞の変性を検出することが可能である(Sasaki M, et al. Neuroreport 2006)。また、本手法は半定量評価が可能であり、加齢などによる神経メラニン含有量の増減を捉えることができる(Shibata E, Sasaki M, et al. Magn Reson Med Sci 2006)。さらには、我々のpreliminaryな検討によって、うつ病において青斑核の上行投射系領域が不明瞭化する傾向にあることが明らかになった(Shibata E, Sasaki M, et al. Neuroreport 2007)。

上記のことから、神経メラニン画像は精神疾患におけるノルアドレナリンやドパミンの機能異常を無侵襲に計測する機能形態検査となりうると考えた。本手法は現在普及しつつある3 Tesla MRIの特性を活かしたもので、PET・SPECTによる受容体・トランスポーターイメージングとは原理や標的を異にする全く新たなアプローチといえる。

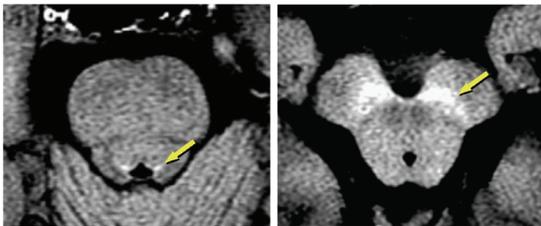


図1 神経メラニン画像。
青斑核(左)や黒質緻密部(右)が明瞭な高信号に描出されている(矢印)。

2. 研究の目的

本研究は、今まで不可能であった脳幹ノルアドレナリン系・ドパミン系神経核の機能変化を直接計測し、うつ病や統合失調症の病因・病態の中核に迫る変化を捉えることが目的である。

具体的には以下の3つの目的を掲げ、研究を行った。

(1) 神経メラニン画像を用いたうつ病・統合失調症におけるノルアドレナリン・ドパミン系神経核の機能変化検出法の確立

本研究では、まず、3 Tesla 高磁場MRIと独自に開発した高解像度神経メラニン画像

を用いて、うつ病・統合失調症患者における青斑核・黒質緻密部の神経メラニン由来信号の変化を半定量的に計測する。

それによって、客観的評価法を確立するとともに、本手法がうつ病・統合失調症におけるノルアドレナリン・ドパミン系の機能変化を検出可能か否かを検討する。

また、信号変化と病態や重症度との関連について検討する。

(2) 神経メラニン画像を用いたうつ病・統合失調症の画像診断能の検討

次いで、本手法を用いてうつ病・統合失調症患者および健常者を撮像し、視覚的評価の可能な正規化カラーマップを作成する。

本マップを用いて連続確信度法による読影実験を行い、その鑑別診断能を receiver operating characteristic(ROC)解析によって明らかにするとともに、定性的評価における感度・特異度を明らかにする。

(3) 中脳腹側被蓋野ドパミン神経細胞の可視化手法と鉄濃度補正法の確立

さらに、統合失調症の病因に深く関与していることが推測されている中脳腹側被蓋野ドパミン神経細胞の可視化手法の確立をめざす。当該神経核は極めて小さいため、新たに開発した3次元撮像法を用いて描出を試みる。画像所見と脳肉眼・組織標本と比較してその局在を明らかにし、中脳辺縁系ドパミン系の機能評価法の確立をめざす。

また、ドパミン系神経細胞は鉄含有量が多いことから、鉄濃度によって神経メラニン由来の信号強度が修飾を受けている可能性がある。そこで三次元位相イメージングを同時に撮像し、位相シフト量から鉄濃度を推定し、神経メラニン濃度の補正法の確立を試みる。

3. 研究の方法

(1) 神経メラニン画像を用いたうつ病・統合失調症におけるノルアドレナリン・ドパミン系神経核の機能変化検出法の確立

① 本学既設の高磁場3 Tesla MRIを用いて、うつ病患者18名、統合失調症患者20名と健常者ボランティア34名を対象に神経メラニン画像の撮像を行った。

② うつ病患者では、HAM-D (Hamilton depression rating scale), BPRS (Oxford version of the brief psychiatric rating scale), GAF (global assessment of functioning)、統合失調症ではBPRS, GAF, SAPS (scale for the assessment of positive symptoms), SANS (scale for the assessment of negative symptoms)といった精神医学的重症度尺度を取得すると共に、病歴や投薬内容などに関する情報を取得した。

また、検査に対する十分な説明を行い心のケアを図った上で、informed consentを取得し

た。

③撮像条件は、TR/TE 600/14ms; echo train 2, slice 厚 2.5mm, gap 1mm, matrix 512x320, FOV 22cm の高解像度 FSE 画像とし(撮像時間 12 分)、上髄帆小帯(下丘下端部)を基準に、中脳～橋の脳幹長軸に直行する連続水平断を撮像した。

④得られた画像を DICOM 形式に保存し、画像処理ワークステーションに転送後、青斑核と隣接する橋被蓋部、および黒質緻密部と隣接する上小脳脚交叉の信号強度を手動的に計測し、各神経核の隣接構造に対するコントラスト比(contrast ratio, CR)を算出した。

④うつ病・統合失調症・健常者間の青斑核・黒質緻密部の CR 値の差異を one-way ANOVA を用いて検討した。また、CR 値と各種精神学的評価尺度との関係を多重回帰分析を用いて検討した。

(2) 神経メラニン画像を用いたうつ病、統合失調症の画像診断能の検討

①本学既設の高磁場 3 Tesla MRI を用いて、うつ病患者 23 名、統合失調症患者 23 名、健常者 23 名を対象に、(1)と同一条件で神経メラニン画像の撮像を行った。

②得られた画像から、window 幅・レベルを隣接白質構造で正規化した青斑核・黒質レベルのカラーマップを作成した(図 2)。

③9 名の読影者(放射線科医 3 名、精神科医 3 名)、研修医 3 名が、上記画像におけるうつ病・統合失調症・健常者の鑑別診断の確かさを連続確信度法を用いて評価した。

④得られた結果を、ROC 解析を用いて検討し、ROC 曲線下面積(Az 値)の差異を repeated-measure ANOVA を用いて検定した。

さらに、最大尤度をカットオフ値とした場合の感度と特異度を求めた。

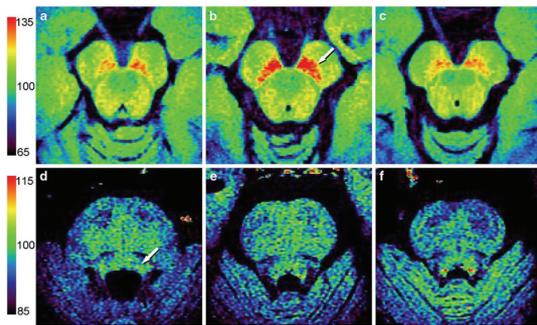


図 2 読影実験に用いたカラーマップ

(左からうつ病・統合失調症・健常者)

うつ病では青斑核が不明瞭化し、統合失調症では黒質が明瞭化している(矢印)

(3) 中脳腹側被蓋野ドパミン神経細胞の可視化手法と鉄濃度補正法の確立

①本学既設の高磁場 3 Tesla MRI を用いて、

健常者ボランティア 20 名を対象に、新たに開発した 3D 神経メラニン画像と従来の神経メラニン画像を撮像した。

②3D 神経メラニン画像の撮像条件は、磁化移動パルス付加 3D-spoiled GRE 法 TR/TE/FA 38/5/20, 1.5mm 厚, matrix 512x320, FOV 22cm, 撮像時間 7 分とした。

③得られた画像を肉眼・組織標本と視覚的に比較し、中脳腹側被蓋野の描出能を検討した。

④統合失調症 12 名・健常対照群 24 名を対象に、3D 神経メラニン画像を撮像し、中脳腹側被蓋野の信号強度の計測を行い、統合失調症における中脳腹側被蓋野の機能形態変化の有無について検討した。

4. 研究成果

(1) 神経メラニン画像を用いたうつ病、統合失調症におけるノルアドレナリン・ドパミン系神経核の機能変化検出法の確立

①うつ病患者では青斑核の CR 値が統合失調症および健常対照群に比し有意に低下していたが、黒質には有意の変化を認めなかった。統合失調症患者では黒質の CR 値がうつ病および健常対照群に比し有意に上昇していたが、青斑核には有意な信号変化を認めなかった。黒質と青斑核の CR 値の差異は、統合失調症・うつ病で健常者に比し高値を示す傾向にあった(図 3)。

これらの所見は、うつ病におけるノルアドレナリン系の機能低下、統合失調症におけるドパミン系の機能亢進を間接的に反映していると考えられ、従来のモノアミン仮説やドパミン仮説を支持する結果と考えられた。

②うつ病・統合失調症患者における青斑核・黒質の CR 値と精神学的評価尺度の間には有意の相関は認めなかった。

③上記の結果を Biological Psychiatry (Shibata E, Sasaki M, et al. 2008)などに報告した。

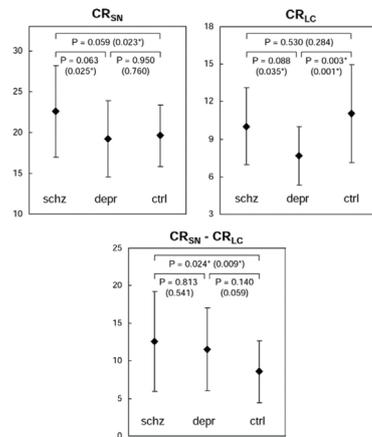


図 3 うつ病(dpr)・統合失調症(schz)における青斑核(LC)・黒質(SN)の信号変化(CR)

(2) 神経メラニン画像のうつ病、統合失調症の画像診断能の検討

①連続確信度法を用いた読影実験の ROC 解析では、うつ病と健常者の識別 ROC 曲線下面積(Az 値)は 0.88、最大尤度における感度・特異度は 76%, 83%であり、視覚的判定でも十分高い識別能を持つことが明らかとなった(図 4)。

一方で、統合失調症とうつ病・健常者との識別能の Az 値は 0.69, 0.66、感度・特異度は 48, 84%, 42, 82%と不良であった。

②上記の結果を Neuroradiology (Sasaki M, et al. 2010)などに報告した。

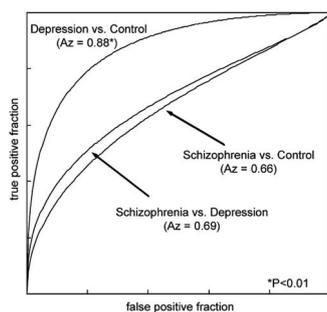


図 4 神経メラニン画像を用いたうつ病・統合失調症の視覚的診断能の ROC 曲線

(3) 中脳腹側被蓋野ドパミン神経細胞の可視化手法の確立

①磁化移動パルス付加 3D-spoiled GRE 法による 3D 神経メラニン画像では、中脳脚間窩の後方約 1.5mm の正中に点状高信号域を全例で認め、中脳腹側被蓋野のドパミン作動性神経細胞を反映した所見と考えられた。

従来の神経メラニン画像では同様の所見を認めなかった。

②3D 神経メラニン画像における中脳腹側被蓋野の上小脳脚交叉に対するコントラスト比(CR)は、統合失調症群で 1.06 ± 0.04 、対照群で 1.12 ± 0.05 と、統合失調症群において有意に低下していた(Mann-Whitney 検定、 $p < 0.01$) (図 5)。

一方で黒質の CR 値は統合失調症群において上昇しており、(2)の結果と一致した。

③中脳腹側被蓋野の位相シフトは統合失調症群で -8.6 ± 26.8 、対照群で -15.6 ± 19.7 と大きくばらつき、両群に差異を認めなかった(Mann-Whitney 検定、 $p = 0.97$)。

④中脳腹側被蓋野 CR 値に対し位相シフトを用いて鉄濃度補正を行うと、統合失調症群で 1.03 ± 0.09 、対照群で 1.05 ± 0.06 と、統合失調症群において低下する傾向にあったが、有意差は認めなかった(Mann-Whitney 検定、 $p = 0.23$)。



図 5 3D 神経メラニン画像における中脳腹側被蓋野の描出と統合失調症における変化
統合失調症では健常者と比し中脳腹側被蓋野の信号は低下し(矢印)、黒質信号は上昇している(矢頭)

(4) 研究成果の考察と今後の展望

本研究では、我々が独自に開発した神経メラニン MRI を用いて、うつ病や統合失調症にける脳幹カテコラミン神経核の画像変化を捉えることができた。

特に、うつ病患者では青斑核の明らかな信号低下を認め、本疾患におけるノルアドレナリン系の機能低下を世界で初めて直接検出することに成功したと考えられる。また、視覚的にも健常者と高い感度・特異度で識別可能であり、日常診療における鑑別診断の指標としても有望と考えられた。

統合失調症患者では、黒質の信号上昇傾向と中脳腹側被蓋野の信号低下傾向を認め、ドパミン系の機能異常を示唆する所見と考えられた。しかし、その信号変化量や感度・特異度は十分とはいえず、更なる精度向上が必要と考えられた。

今回我々が新たに開発した 3D 神経メラニン画像は、従来法と比し短時間に高解像度かつ高品位な画像を得ることができ、中脳腹側被蓋野といった小構造の描出能も良好で、神経メラニンを用いたカテコラミン系分子機能イメージング手法として有望と考えられた。一方で、位相シフトの定量評価法の精度は不十分であり、位相情報に基づく神経メラニン信号強度の鉄濃度補正技術の確立には更なる検討が必要と考えられた。

神経メラニン MRI は従来不可能であった精神疾患における脳幹カテコラミン神経核の機能変化を検出する唯一の方法であり、今後、当該疾患の重症度評価や薬剤選択・治療評価判定に威力を発揮することが期待される。また、無侵襲検査であるため、スクリーニング、早期診断、経過観察への応用も可能と考えられる。将来的には、受容体・トランスポーターイメージングと組み合わせることで、神経伝達物質異常に関する総合的な病態評価システムが確立されることが期待される。

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5件)

- 1) Sasaki M, Shibata E, Otsuka K, Endoh J, Kudo K, Narumi S, Sakai A: Visual discrimination among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semi-quantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 2010; 52:83-89 査読有
- 2) 佐々木真理: 精神神経疾患のイメージング-形態画像の基礎。臨床放射線 2009; 54:1589-1591 査読無
- 3) Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Kudo K, Endoh J, Otsuka K, Sakai A: Monoamine neurons in the human brain stem: anatomy, magnetic resonance imaging findings, and clinical implications. *Neuroreport* 2008; 19: 1649-1654 査読有
- 4) Sasaki M, Shibata E, Kudo K, Tohyama K: Neuromelanin-sensitive MRI: basics, technique, and clinical applications. *Clin Neuro-radiol* 2008; 18:147-153 査読有
- 5) Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, Otsuka K, Endoh J, Terayama Y, Sakai A: Use of neuromelanin-sensitive MRI to distinguish schizophrenic and depressive patients, and healthy individuals, based on signal alteration in the substantia nigra and locus ceruleus. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 401-406 査読有

〔学会発表〕(計12件)

- 1) 佐々木真理: 超高磁場MRIによる脳神経画像診断の新しい展開。第40回日本神経放射線学会 2011年2月25日 東京
- 1) Sasaki M: Advanced neuroimaging using high field MRI. 1st Workshop on Advanced Sensing and Imaging 2010年9月12日 盛岡
- 2) 佐々木真理: 高磁場MRIによる脳神経画像診断の新しい展開。第29回日本医用画像工学会 2010年7月31日 伊勢原
- 3) 佐々木真理: 超高磁場MRIによる脳神経画像診断の新しい展開。第13回日本病院脳神経外科学会 2010年7月17日 釧路
- 4) 佐々木真理: 脳神経MRIの新しい展開: 新技術と標準化の動向を中心に。第113回日本小児科学会 2010年4月25日 盛岡
- 5) 佐々木真理: 脳神経MRI検査に必要なコントラストとその成り立ち。第66回日本放射線技術学会総会 2010年4月11日 横浜
- 6) 佐々木真理: 脳神経領域における動態イメージングの現状と将来。第1回モーションイメージング研究会 2009年10月31日 東京
- 7) 佐々木真理: 3T MRI: 組織コントラストと微小構造の描出。第29回神経放射線ワ

ークショップ 2009年6月26日 宮崎

- 8) 佐々木真理: MRI画像診断の進歩。第18回日本脳ドック学会 2009年6月5日 東京
- 9) 佐々木真理: 3T MRIの撮像パラメータと最適化: 頭部を例にして。第7回3T MR研究会 2009年1月10日 東京
- 10) 佐々木真理: 精神神経疾患のイメージング: 形態画像の基礎。第48回日本核医学会 2008年10月26日 千葉
- 11) 佐々木真理: Clinical neuro 3T MRI -新しい可能性-。第36回日本医学放射線学会 2008年9月13日 旭川
- 12) Sasaki M: Neuromelanin MR imaging in neuropsychiatric disorders. Japan-Korea Joint Symposium, 36th Annual Meeting of Japanese Society of Magnetic Resonance Imaging in Medicine. 2008年9月11日 旭川

〔図書〕(計1件)

- 1) Shibata E, Sasaki M: Imaging of neuromelanin. In: Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN, et al (eds) *Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum*. Springer, 2009, 475-481

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
無し
- 取得状況 (計0件)
無し

〔その他〕

ホームページ等
無し

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐々木 真理 (SASAKI MAKOTO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80205864

(2)研究分担者

遠山 稿二郎 (TOHYAMA KOUJIRO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10129033
大塚 耕太郎 (OTSUKA KOTARO)
岩手医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00337156
酒井 明夫 (SAKAI AKIO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30146063

(3)連携研究者

無し