

平成 30 年 7 月 26 日現在

機関番号：12301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2015～2017

課題番号：15KK0295

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（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）The pathophysiological mechanisms between treatment-resistance mood disorder and insulin resistance(Fostering Joint International Research)

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） 7,600,000円

渡航期間：12ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究は、気分障害における病態生理学的メカニズムの解明を目指し、新規解析方法の確立のため、オタワ大学およびマギル大学と共同し、fMRI解析およびMRS-GABAに関する技術交流を行った。オタワ大学はfMRI解析に関してPower-Law Exponent (PLE)の先進的研究を実施しており、われわれは、まず健常人を対象として、表情認知課題における前部帯状回の活動抑制に関連したPLE解析を実施した。fMRI信号を高速フーリエ変換した際のパワー値と周波数分布をlog変換することで、線形成分を排出し、この傾きを と定義した場合、値は表情認知課題の反応速度と有意に関連していることが分かった。

研究成果の概要（英文）：The scale-free dynamics of human brain activity, characterized by an elaborate temporal structure with scale-free properties, can be quantified using the power-law exponent (PLE) as an index. PLE modulation during cognitive-task-evoked activity and its relationship with an associated behavior remain unclear. We investigated PLE during both the resting state and task-evoked activities, as well as its relationship with behavior measured using mean reaction time (mRT) during the task, by fMRI. We found that face discrimination-induced BOLD signal changes in the medial prefrontal cortex (mPFC), posterior cingulate cortex (PCC), amygdala, and fusiform face area; PLE significantly decreased during task-evoked activity specifically in mPFC compared with resting state activity; most importantly, in mPFC, mRT significantly negatively correlated with both resting state PLE and the resting-task PLE difference.

研究分野：精神医学

キーワード：治療抵抗性気分障害 power-law exponent

1. 研究開始当初の背景

気分障害の治療に関しては、新規抗うつ薬の開発や非定型抗精神病薬の併用療法など、多様な選択肢が出現したにも関わらず、寛解率そのものは向上していない。治療抵抗性気分障害の病態メカニズムの研究は、大きく立ち遅れていると言わざるをえない。一方で、近年インスリン抵抗性の増悪に伴う動脈硬化の進展が、治療抵抗性気分障害の形成に深く関与していることが示唆されている。しかしながら、これまでの報告は、深部白質病変など、治療抵抗性気分障害患者の脳画像的特徴を示すに留まっており、インスリン抵抗性の増悪と治療抵抗性形成の関連性に関する病態生理学的検討は乏しい。気分障害者の約半数が、社会復帰後も環境適応に何らかの障害を抱えているとの報告もなされる中で、新たな治療システムを開発するためにも、治療抵抗性気分障害の病態メカニズムの解明は喫緊の課題である。

2. 研究の目的

治療抵抗性気分障害に対する新たな治療薬の開発や治療戦略の策定を進めるためには、対象となる精神疾患の病態メカニズムを明らかにし、治療ターゲットを探索してゆく作業は必須である。このとき単一の検査装置のみに依存する（シングルモダリティ）のではなく、MRI や核医学的検査など多様な検査法を組み合わせ（マルチモダリティ）、多角的指標を用いて詳細に脳機能を検討してゆくことで、より多くの情報を得ることが望ましい。しかしながら、この作業を進めるにあたっては、各モダリティ情報の重み付け係数の妥当な算出法やモダリティ間の膨大な相互関係の検定法など、新たな技術的課題が生じる。オタワ大、マギル大ともに、マルチモダリティを用いた脳画像研究において世界を牽引している。フルマゼニルPET とMRSを用いてGABA-A レセプター分布とGABA濃度の関連性を検討した報告や、脳波や脳磁

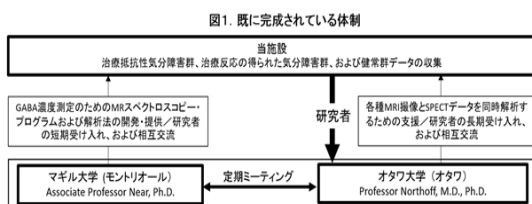
図検査で確認される30Hz 以上の高振幅領域（= ガンマ・バンド）とMRS におけるGABA濃度の関係性を検討した研究など、この分野において卓越した業績を上げている両大学との交流は、治療抵抗性気分障害を対象とした本研究の枠内におさまらず、他の精神疾患の病態メカニズムの解明にも応用可能である。

[オタワ大との共同部分] イオマゼニルSPECT 装置を使用したGABA-Aレセプター分布のイメージング・データと、MRI を用いた各種撮像(T1 強調, DTI, MRS, 安静時脳血流、安静時機能的MRI)のデータの関連性を抽出するため、同時並列解析する技術が必要になっている。これについても、豊富な実績を有するNorthoff 氏との共同研究が必須である。

[マギル大との共同部分] 群馬大学は、臨床用機器として最高水準のS/N 比を有するMRI 装置(最大傾斜磁場強度80mT/m)を配備しており、拡散テンソル画像など通常の高速度イメージングにおいて、従来型3テスラMRI(最大傾斜磁場強度45mT/m 前後)より鮮明な画質を得ることが出来るだけでなく、MRS を用いたGABA やグルタミン・グルタメートなど脳内に微量に存在する物質の定量分析においても高精度のデータを収集することが出来る。しかしながら、同レベルのMRI 機種種の国内の導入件数は、平成27年9月時点で3台に留まっており、本学MRI 機により得られたデータの解析にあたっては、Near 氏との共同研究が欠かせない状況となっている。

上述体制のもと、本研究では、特に抑制系伝達物質としてもインスリン抵抗性の形成にも双方に深く関与していることが知られている -アミノ酪酸(GABA)に焦点を当て、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を明らかにすることを目的に、治療抵抗性気分障害群、治療反応の得られた気分障害群、および健常群の3

群を対象として、マルチモダリティ解析を施行する。



3. 研究の方法

今回は気分障害例を検討する前段階として先ず健常老人の研究調査を行った。50 才以上の精神科負因のない男女に対して下記を施行した。

1.精神症状評価：気分障害の診断には SCID を用いる。うつ症状の重症度についてはハミルトンうつ病尺度 (HAM-D) を用いる。認知機能テストには標準化されたコンピュータ・神経心理学テストである Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) を用いる。疾患群については、2 か月間の追跡を行い、HAM-D が 7 点未満に達した症例を治療反応群とし、7 点以上の症例を治療抵抗性気分障害群に分類する。

2.脳MRI 検査：1mm スライス of T1 強調画像、および拡散テンソル画像を撮像し、局所灰白質体積および白質軸索における軸索違方向性 (FA) 等に関する定量解析を行う。さらに、安静時機能的 MRI 画像を撮像し Default Mood Network に関するデータを得る。加えて、造影剤を用いない脳血流検査である ALS (Arterial-spin-labeling) を撮像し、脳内血流分布について調べる。さらに Magnetic resonance spectroscopy (MRS) with MEGA-PRESS を用いて前部帯状回、後部帯状回、後頭葉の三か所で GABA および Glx (グルタミン、グルタメート) 濃度を測定する。

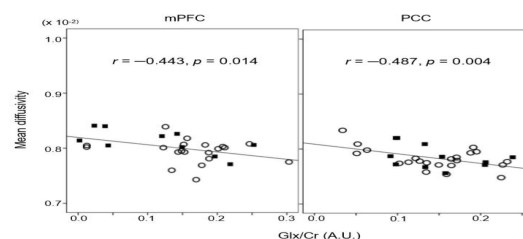
3.脳イオマゼニル SPECT 検査：核リガンドを用いて、GABA-A レセプターの脳内局所分布について定性的検討を行う。

4.採血検査：早朝空腹時採血検体から、血

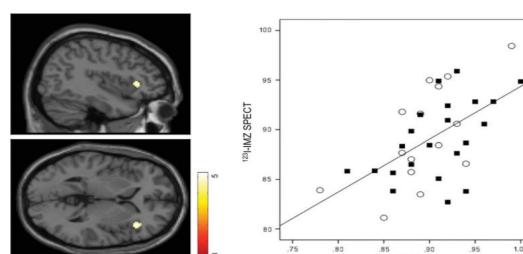
漿インスリン濃度、血漿アディポカイン濃度 (アディポネクチン、レプチンなど) を用い、インスリン抵抗性指標を算出する。さらに IL-6 や TNF- α など炎症性サイトカイン濃度の測定を行う。

4. 研究成果

先ず、MRS-GABA について述べる。健常高齢者において、後部帯状回および前部帯状回における Glx 濃度は Mean diffusivity (MD) と有意な負の関連性が見られた (下図)。



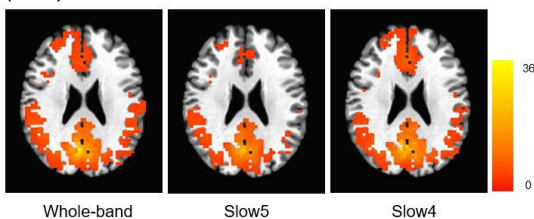
このことは、グルタミン+グルタメートの過剰が、軸索走行異常に関連している可能性を示唆するものと考えられる。さらに、右下前頭回における GABA-a レセプター濃度は、注意機能と有意に正相関していることが明らかになった (下図)。



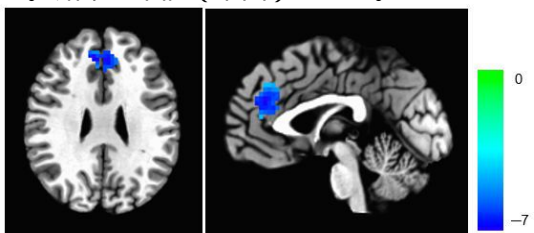
同時に、ASL を用いた脳血流検査、および fMRI を用いた大脳灰白質検査においては、注意機能検査との間に、有意な関連性を認めなかった。右下前頭回は、後部帯状回と注意機能ネットワークを形成しているとの仮説が示されている。GABA-A レセプター・イメージングは、脳形態学的変化や脳血流の異常に先行するとの報告もあり、今回の結果は、これを指示するものと考えられた。

resting functional MRI (rfMRI) を用いた解析について述べる。Resting fMRI は、被験者が安静時注視点を眺めている状態で BOLD 信号測定を行うことで、安静時における脳機能

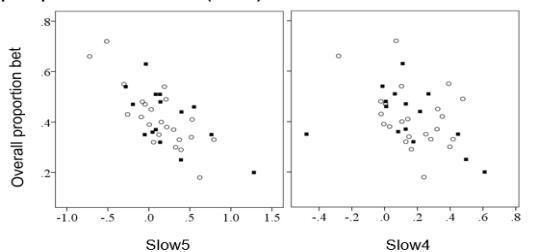
ネットワークの計測を行う手法である。領域ごとの時間波形を2つずつ組にして波形の相関を求める。時間波形が正の相関を示している脳領域どうしは、互いに機能的連絡を保っていると考えられる。また、一方の脳領域におけるBOLD信号の上昇に対して、他方の脳領域におけるBOLD信号の低下が有意に相関を示している場合は、これらの脳領域同士は抑制的な機能関係にあると考えられる。安静時脳活動におけるコア領域とされる後部帯状回をseedしたDefault mode network (DMN)を下記に示す。



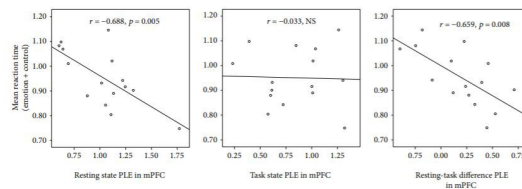
DMNは安静時におけるコアネットワークであり、今回我々が収集したデータにおいても、先行研究通り描出された。このことから、今回の研究データが解析に足るものと考えた。さらに、後部帯状回をseedとして、ヒトの報酬系を定量的に解析する手法であるサンプル課題の結果との間で、回帰分析を行った。結果は下記(下図)である。



CANTABのサンプル課題テストにおいて、リスクに対する適応性の指標であるOverall proportion bet (OPB)は、



Default mood networkにおける前部帯状回と負の相関を示した。(上図)。



さらに表情認知課題を用いたfMRIデータを、power-law exponent (PLE)解析では、反応速度とPLE betaの間に、負相関が見られた。

これらの結果は、今後包括的に解析する必要がある。本研究におけるMRS-GABA解析には、Near, Ph.D. (カナダ・マギル大)の支援を得た。また、PLE解析には、Northoff, M.D., Ph.D. (カナダ・オタワ大)の技術援助を得た。本研究は、目覚しい発展を遂げる機能画像研究や遺伝子研究などの影で、その生物学的原因解明や具体的な治療戦略の提案において、大きく立ち遅れている治療抵抗性気分障害を対象として、インスリン抵抗性関連因子の定量評価にあわせて、脳画像的諸検査(マルチモダリティ)を行い、病態生理学的背景の検討を行う点に大きな意義がある。本研究により、治療抵抗性気分障害におけるインスリン抵抗性の関与を明らかにし、遷延化を引き起こす病態生理学的メカニズムの解明に貢献するとともに、降圧剤や抗高脂血症治療薬を含む抗動脈硬化治療の併用など、新たな治療戦略の提案に寄与するものと考えられる。また、マルチモダリティを用いた本研究においては、得られるデータ情報の複雑な相互関係を解明するにあたり、高度な解析技術の蓄積と新規解析法の開発が必要になるが、上述の共同研究者はともに世界最先端のデータ解析技術と業績を有しており、本研究で得られる解析技術は、他の精神疾患の脳画像におけるマルチモダリティ・データの解析にも応用できることから、汎用性の高い国際共同研究と言えると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Kasagi M, Motegi T, Narita K, Fujihara K, Suzuki Y, Tagawa M, Ujita K, Shimada H,

Fukuda M (2018): γ -Aminobutyric acid type A receptor binding affinity in the right inferior frontal gyrus at resting state predicts the performance of healthy elderly people in the visual sustained attention test. *Int Psychogeriatr.* 21:1-7.

Kasagi M, Huang Z, Narita K, Shitara H, Motegi T, Suzuki Y, Fujihara K, Tanabe S, Kosaka H, Ujita K, Fukuda M, Northoff G (2017): Association between Scale-Free Brain Dynamics and Behavioral Performance: Functional MRI Study in Resting State and Face Processing Task. *Behav Neurol* 2824615.

〔学会発表〕(計 1 件)

「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」 第11 回ヒト脳機能マッピング学会、京都、2017

6 . 研究組織

(1)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

(2)研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕
Northoff G
Ottawa University・Mind and Brain
Imaging・Research Chair