

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16396

研究課題名（和文）脳部位間結合に着目し老年期うつ病の認知症への移行予測指標を確立する縦断的画像研究

研究課題名（英文）WM microstructural abnormalities and cognitive impairment in MDD: TBSS study

研究代表者

山田 信一（Shinichi, Yamada）

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） 1,200,000円

研究成果の概要（和文）：大うつ病性障害の患者においては、健常群と比較し、広範な脳領域でFA値の低下が認められ、大うつ病性障害の患者において平均FA値の低下と符号課題とコンボジットスコアの低成績との有意な相関を明らかにした。本研究で得られた結果は、学会発表（Organization for Human Brain Mapping 2019 ROMA）と論文報告（Yamada:Psychiatry Res Neuroimaging 2020）した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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存在し、特異的な認知領域と関連していることを示唆する。

近年は神経ネットワークを評価する神経画像手法（DTIや安静時機能的MRI（rs-fMRI））が発展してきた。将来的にはDTIとrs-fMRIによる解析の手法を用いて、統合失調症や気分障害などの精神疾患に見られる神経ネットワークの特徴、アルツハイマーなど認知症に特徴的な神経ネットワークを明らかにし、多疾患で臨床症状と結びつけることで疾患横断的な生物学的指標を確立し、従来の症状評価に基づいた診断体系をブレイクスルーする契機としたい。

研究成果の概要（英文）：Fractional anisotropy of white matter in widespread regions in the patient groups was significantly reduced compared with that in the healthy controls. In voxels where fractional anisotropy was significantly lower in the major depressive disorder group compared to in the healthy controls, the fractional anisotropy in the corpus callosum and the right cingulum were significantly related with the z scores of attention and cognitive composite scores. Our results support that a common neurobiological mechanism exists across these three disorders and that white matter abnormalities are related to cognitive impairment in major depressive disorder.

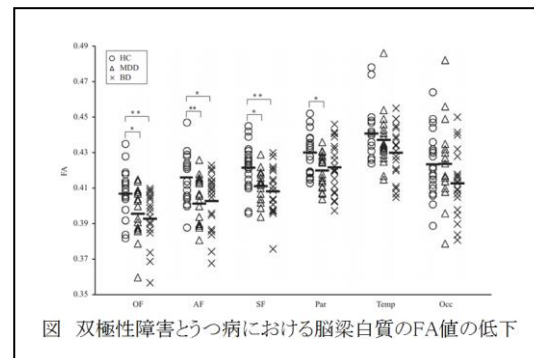
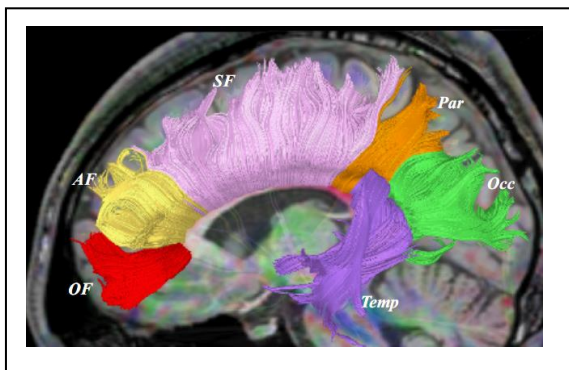
研究分野：老年精神医学

キーワード：気分障害 白質微細構造異常 認知機能障害

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

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髓鞘の障害と、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、統合失調症と気分障害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。

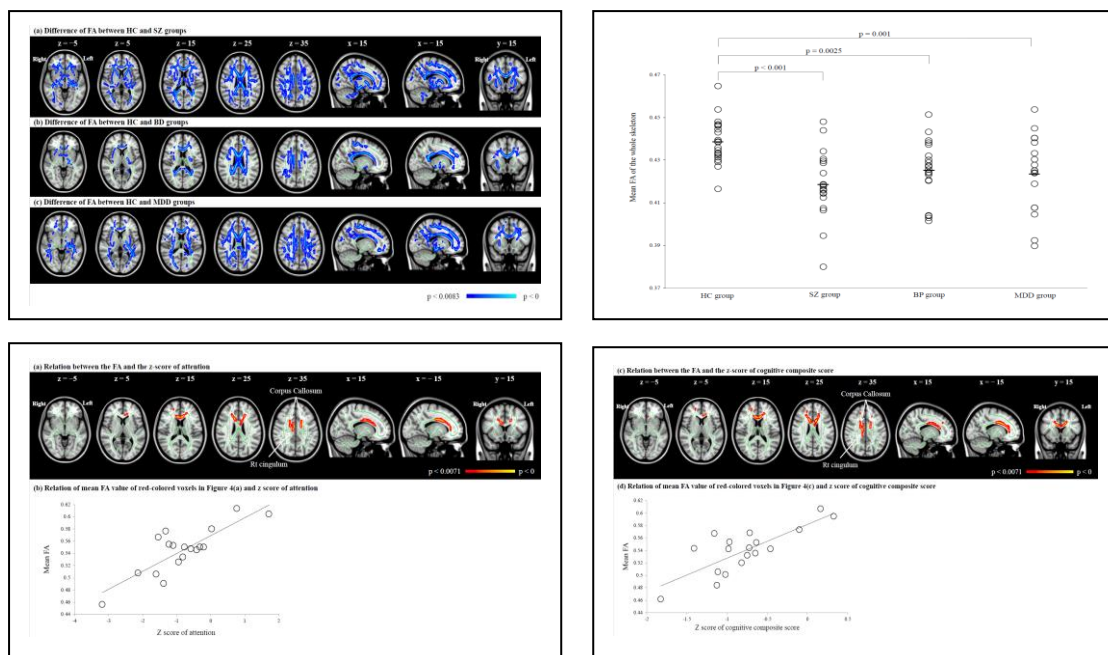
3. 研究の方法

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

統合失調症と気分障害の患者においては、健常群と比較し、広範な脳領域で FA 値の低下が認められ、大うつ病性障害の患者において平均 FA 値の低下と符号課題とコンジットスコアの低

成績との有意な相関を明らかにした (図)。本研究で得られた結果は、学会発表 (Organization for Human Brain Mapping 2019 ROMA) と論文報告 (Yamada:Psychiatry Res Neuroimaging 2020) をしている。



本研究の結果は、統合失調症と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、特異的な認知領域と関連していることを示唆する。

近年は神経ネットワークを評価する神経画像手法 (DTI や安静時機能的 MRI (rs-fMRI)) が発展し (Sporns 2010)、気分障害だけではなく、統合失調症においても神経ネットワークの障害が多数報告されている (Leistedt 2013)。DTI は白質結合性が機能的結合性を反映するかが不明瞭 (Lanyon 2012)、rs-fMRI は神経活動が活発な時の脳部位間結合性は判断できない (Buckner 2013) という限界がある。DTI と rs-fMRI を組み合わせた研究では、構造的結合性と安静時機能的結合性との評価はおおよそ一致しているが (Behrens 2012, Hermundstad 2013)、詳細な局所別の評価はされていない。よって、今後の我々の研究課題は、統合失調症と気分障害において TBSS を用いて探索的に全脳の白質微細構造異常を検討し、有意差が検出された白質路に対して、TSA を用いて白質路の Tractography を作成し、これを関心領域として FA 値を計測する。次に rs-fMRI を用いてその関心領域の機能的結合性を計測する。その結果、構造的結合性や機能的結合性と臨床症状との関連を検討し、神経ネットワークの臨床病像への関与を明らかにする。将来的には DTI と rs-fMRI による解析の手法を用いて、統合失調症や気分障害などの精神疾患に見られる神経ネットワークの特徴、アルツハイマーなど認知症に特徴的な神経ネットワークを明らかにし、多疾患で臨床症状と結びつけることで疾患横断的な生物学的指標を確立し、従来の症状評価に基づいた診断体系をブレイクスルーする契機としたい。

本研究は精神疾患の治療の発展にも寄与する。うつ病では、抗うつ薬による薬物療法で神経ネットワークが調節され、前頭葉機能が改善することが知られているが、認知療法などの心理療法的アプローチも薬物療法と共通する部位とともに、異なる作用部位にも働くことが想定されている (三村 2014)。また、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, Ueyama

2011)。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

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada S, Takahashi S, Ohoshi Y, Ishida T, Tsuji T, Shinosaki K, Terada M, Ukai S	4. 巻 298
2. 論文標題 Widespread white matter microstructural abnormalities and cognitive impairment in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: Tract-based spatial statistics study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Res Neuroimaging.	6. 最初と最後の頁 111045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pscychresns.2020.111045. Epub 2020 Feb 13.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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 3件）

1. 発表者名 Shinichi Yamada, Shun Takahashi, Takuya Ishida, Yuji Ohoshi, Tomikimi Tsuji, Masaki Terada, Satoshi Ukai.
2. 発表標題 Widespread white matter microstructural abnormalities related to cognitive impairment in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: A tract-based spatial statistics study
3. 学会等名 The 11th Annual Scientific Meeting Hong Kong Society of Biological Psychiatry（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinichi Yamada, Shun Takahashi, Takuya Ishida, Yuji Ohoshi, Tomikimi Tsuji, Masaki Terada, Satoshi Ukai.
2. 発表標題 Widespread white matter microstructural abnormalities and their relationship with age in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder.
3. 学会等名 The World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2018 KOBE（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第39回 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinichi Yamada, Shun Takahashi, Takuya Ishida, Yuji Ohoshi, Tomikimi Tsuji, Masaki Terada, Satoshi Ukai.
2. 発表標題 WM abnormalities and their relationship with cognitive impairment in SZ, BD, and MDD.
3. 学会等名 2020 Organization for Human Brain Mapping ANNUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----