

令和 3 年 6 月 29 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15491

研究課題名（和文）T1w/T2w比画像と領域間時間ずれを考慮したネットワーク解析によるうつ病の研究

研究課題名（英文）Investigation of the brain network abnormality of the major depression disorder using T1w/T2w ratio image and effective connectivity analyses

研究代表者

石田 卓也 (Takuya, Ishida)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：10549728

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々は100人の安静時機能画像(rsfMRI)を用いて、3つのうつ病に関連している側坐核ネットワーク、扁桃体ネットワーク、腹内側前頭前野ネットワークが反経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）治療の刺激個所である左右背外側前頭前野（DLPFC）のみでなく、左右島、背内側前頭前野（DMPFC）に収束し、rTMSの潜在的刺激個所になり得ることがわかった。脳領域間の機能的因果関係を評価するDCMを用いて、うつ病患者個々人に最適なrTMSの刺激個所を特定できる可能性があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3つのうつ病関連ネットワークである側坐核ネットワーク、扁桃体ネットワーク、腹内側前頭前野ネットワークが両側DLPFCに収束することを示すことで、うつ病に対するrTMS治療の機序として、DLPFCへの刺激が遠隔的にうつ病ネットワークに作用していることを示した。また、これらのネットワークがDMPFC、両側島に収束することから、DMPFCや島がrTMS治療の新たな潜在的刺激箇所の候補になりうることを示すことができた。さらに、DCMを追加することで、うつ病患者個々人に最適なrTMSの刺激箇所を同定できる可能性があることを示唆した。

研究成果の概要（英文）：We showed that three networks related to major depressive disorder (MDD) converged at the bilateral DLPFC, suggesting that rTMS over DLPFC might improve MDD by remotely modulating the MDD-related networks. They also converged at the DMPFC and bilateral insula, suggesting that they could be potential targets for the rTMS treatment. Further, the combination of functional connectivity analysis and Dynamic causal modeling (DCM) could be useful for the optimization of patient-specific brain stimulation protocols.

研究分野：精神医学 脳の機能画像解析

キーワード：うつ病 ミエリン 安静時機能画像 DCM

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

うつ病は有病率が高く、社会活動を大きく妨げる疾患であるが、その病態生理は明らかでなく、診断と治療選択を補助する客観的バイオマーカーは確立されていない。近年の神経画像研究により、うつ病における脳ネットワークの障害が明らかになってきていたが、診断、治療に有用な病態把握には至っていなかった。また、皮質におけるミエリン分布が脳の発達や認知機能に重要であることが明らかになりつつあったが、うつ病での皮質のミエリン分布に関しては明らかでなかった。そのような中で、皮質のミエリン量を評価できる T1w/T2w 比画像という手法が開発され(Glasser and Van Essen 2011)、健常者の皮質のミエリン量が成人脳の発達に伴って変化をしながら重要な役割を果たし、成人の認知機能とも関連していることが明らかになっていった(Grydeland et al., 2013, 2015)。また、それまでの脳領域間の機能的結合度の評価は、ほとんどが領域間の時系列データの相関係数をとるのみで評価しており、脳領域間の因果関係については考慮されていなかったが、安静時の機能 MRI 画像を用いて脳領域間の時間ずれを考慮に入れたネットワーク解析を行うことのできる Dynamic Causal Modelling (DCM) という解析手法が開発されつつあった。そうした中で、うつ病の皮質でのミエリン異常をとらえ、その皮質ミエリン異常を示す領域間の機能的結合の評価に相関係数に加えて因果関係の情報も考慮することでより多くの情報を抽出し、その臨床症状や病態の進行との関係を明らかにする必要性が生じていた。

2. 研究の目的

本研究の目的はうつ病における皮質におけるミエリン異常の領域を同定し、その領域のミエリン量やその領域間の機能的結合度や因果関係を用いた結合度を同定し、うつ病の臨床症状との関連を調べることで、うつ病の病態進展と皮質のミエリン異常との関係を明らかにすることである。

3. 研究の方法

健常成人 40 名と和歌山県立医科大学神経精神科でリクルートしたうつ病成人患者 40 名を対象として、和歌山画像診断センターに設置されている 3 テスラ MRI を用いて機能的・構造 MRI を撮像した。健常成人、うつ病患者に神経心理学検査(State-Trait Anxiety Inventory, Japanese Adult Reading Test 等)を行い、うつ病患者群では HAM-D を行った。健常成人群とうつ病群でそれぞれ T1w/T2w 比画像を作成し、群間比較することでうつ病群での皮質のミエリン異常の分布を明らかにする。明らかになったうつ病群の皮質領域でのミエリン量とうつ病の臨床症状、その認知機能との相関関係を調べる。また、健常成人群とうつ病群との間でそれら領域間の機能的結合度の差異や、領域間での因果関係を考慮した機能的結合度を評価し、臨床症状との間に相関がないかなどを調べる。さらに、Human Connectome Project(HCP)の健常者 100 人の安静時機能的 MRI 画像を用いて 3 つのうつ病関連ネットワークである側坐核ネットワーク、扁桃体ネットワーク、腹内側前頭前野ネットワークとうつ病への治療として使用される反復経頭蓋刺激法(rTMS)の刺激箇所である左右背外側前頭前野(DLPFC)における機能的結合度、DCM を用いた因果関係を考慮に入れた機能的結合度を調べることで rTMS の治療機序について調べた。

4 . 研究成果

健常成人群とうつ病群での T1w/T2w 比画像による比較では、うつ病群における皮質における有意なミエリン異常は認められなかった。これは、皮質におけるうつ病群のミエリン異常を見つけるにはサンプルサイズが小さいことが原因の一つではないかと考えられる。HCP のデータからは、3つのうつ病関連ネットワークである側坐核ネットワーク、扁桃体ネットワーク、腹内側前頭前野ネットワークは rTMS の刺激箇所である左右 DLPFC に機能的に結合していることがわかった。これは、rTMS の DLPFC への刺激は遠隔的にうつ病関連ネットワークに作用することで抑うつ症状を改善していることを示唆している。さらに、これらの3つのネットワークは背内側前頭前野 (DMPFC) 両側島にも機能的に収束することがわかったが、これは DMPFC、両側島ともうつ病に対する rTMS 治療の潜在的な治療箇所として有望であることを示唆している。(図1) さらに DCM を用いることで3つのうつ病関連ネットワークと両側 DLPFC、DMPFC、両側島との間の相関係数を用いた機能的結合のみでなく、因果関係を考慮に入れた機能的結合度を調べることで、これらの間の機能的結合は主に rTMS 刺激箇所からうつ病ネットワークへの情報の流れで説明できることがわかった。また、相関係数を用いた機能的結合の評価のみでなく、DCM を用いた因果関係を考慮に入れた機能的結合度の情報を組み合わせてうつ病関連ネットワークと rTMS 刺激箇所間の機能的な相互作用を調べることで、うつ病患者個々人に最適な rTMS の刺激箇所を同定できる可能性があることを示唆した。

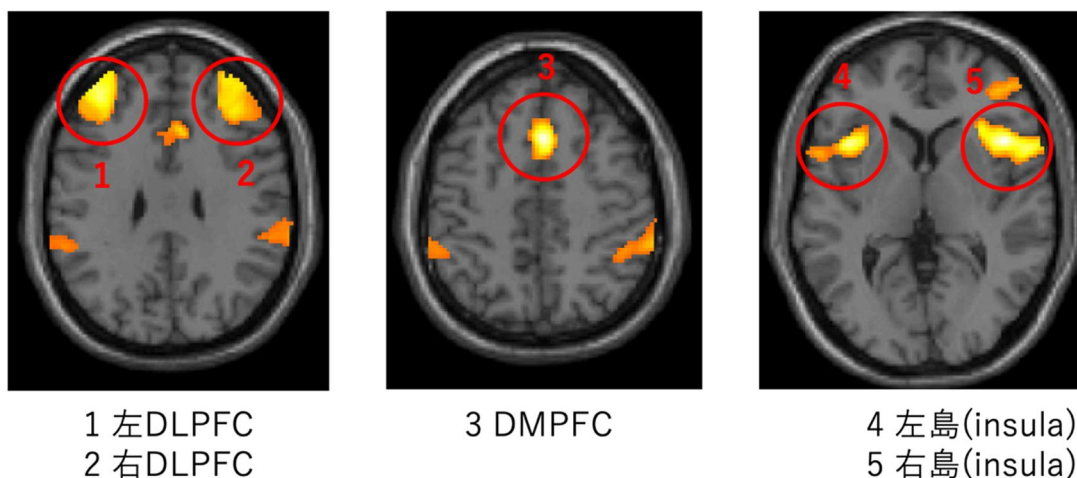


図1 側坐核ネットワーク、扁桃体ネットワーク、腹内側前頭前野ネットワークの収束領域

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 3件）

1. 著者名 Yuji Ohoshi, Shun Takahashi, Shinichi Yamada, Takuya Ishida, Kumi Tsuda, Tomikimi Tsuji, Masaki Terada, Kazuhiro Shinosaki, Satoshi Ukai	4. 巻 9
2. 論文標題 Microstructural abnormalities in callosal fibers and their relationship with cognitive function in schizophrenia: A tract-specific analysis study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e01357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/brb3.1357.	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 Kumi Tsuda Tomikimi Tsuji Takuya Ishida Shun Takahashi Shinichi Yamada Yuji Ohoshi Masaki Terada Kazuhiro Shinosaki Satoshi Ukai	4. 巻 3
2. 論文標題 Widespread abnormalities in white matter integrity and their relationship with duration of illness in temporal lobe epilepsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 247-254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/epi4.12222	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 Takuya Ishida, Thomas Dierks, Werner Strik and Yosuke Morishima	4. 巻 11
2. 論文標題 Converging Resting State Networks Unravels Potential Remote Effects of Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression	5. 発行年 2020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.2020.00836	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 Shinichi Yamada, Shun Takahashi, Yuji Ohoshi, Takuya Ishida, Tomikimi Tsuji, Kazuhiro Shinosaki, Masaki Terada, Satoshi Ukai	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 Research: Neuroimaging	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.psy.chresns.2020.111045	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takuya Ishida
2. 発表標題 Converging resting state networks unravels potential remote effects of TMS for major depression
3. 学会等名 2019 OHBM Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田卓也
2. 発表標題 安静時機能的結合解析を用いたうつ病への経磁気刺激法の遠隔作用機序の推定
3. 学会等名 第115会 日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田卓也
2. 発表標題 安静時機能的結合を用いたうつ病への反復経磁気刺激法の遠隔作用機序の推定
3. 学会等名 International Joint Meeting in Kansai
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

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