

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08014

研究課題名（和文）拒食症からの回復過程の脳分子メカニズムの解明：PETとMRIの統合的解析

研究課題名（英文）In vivo imaging study on anorexia nervosa with weight recovery

研究代表者

横倉 正倫（Masamichi, Yokokura）

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：00529399

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：神経性やせ症（Anorexia nervosa: AN）は、体型に対する極度な認識の偏り（ボディイメージの障害）と肥満恐怖から食事が摂れなくなり低栄養で死の危険が高い難治性の精神障害で、体重増加が重要な治療法である。本課題では低体重のAN患者と体重が回復したAN患者、健常者をリクルートしてPETを用いることで、AN患者における体重変化による脳内の分子病態の変化の検討を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低体重のAN患者と体重が回復したAN患者、健常者にPETで測定した脳内分子病態について、筆頭発表者として第41回日本精神神経学会学術総会（2019年）、第42回日本神経科学会（2019年）、第43回日本神経科学会（2020年）、BRAIN & BRAIN PET（2019年）、第117回日本精神神経学会学術総会（2021年）、第44回日本生物学的精神医学会（2022年）などで発表し、筆頭著者として国際雑誌のMol Psychiatry（2021年）に発表した。

研究成果の概要（英文）：Anorexia nervosa (AN) is characterized by disturbed perception of body shape, intense fear of gaining weight, and restricted energy intake, leading to significantly low body weight with high mortality rates. This study aimed to investigate molecular alterations with weight recovery using positron emission tomography in underweight AN, weight-recovered AN, and healthy controls.

研究分野：精神医学

キーワード：神経性やせ症 PET

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

神経性やせ症 (Anorexia nervosa: AN)は、体型に対する極度な認識の偏り (ボディイメージの障害)と肥満恐怖から食事が摂れなくなり低体重を来す精神障害で、低体重・低栄養による身体的危険から標準化死亡比は 14.0 と他の精神障害 (統合失調症:7.3, うつ病:4.9)より高く、20 年の追跡では回復率は 30%程と報告されている (Int J Eat Disord. 2014, 2017)。複数の国際ガイドライン (NICE guideline など)で AN の主な治療として体重増加が挙げられているが、Body mass index (BMI) 18 以上の体重を維持することの短期的効果は報告されているが長期的効果は不明である (Int J Eat Disord.2009, 2013, J Am Psychiatr Nurses Assoc 2016, Eat Behav. 2016)。また最近のメタ解析では、体重増加で AN に特異的症状 (ボディイメージの障害や肥満恐怖)の改善は見込めても、不安などの非特異的症状の改善は難しいとも報告されている (J Eat Disord. 2015)。

他方、AN の脳病態への体重増加の影響を検討した縦断研究では、体重増加で脳灰白質の菲薄化や脳回の過形成が回復して予後を予測できると報告され (Biol Psychiatry. 2015, 2018, Hum Brain Mapp. 2015, Neuroimage. 2016)、脳画像研究による AN の予後予測の可能性が見出された。我々は科研費の助成を受けて、低体重の AN 患者で脳内免疫と関連するミクログリア活性が高いことや、セロトントランスポーター機能が低下していることを PET (Positron Emission Tomography)で見出したことから、ミクログリア活性の変化に着目することが AN 患者の予後予測に有用かもしれないと考え、今回低体重の AN 患者と体重が回復した AN 患者において PET 撮像を行うことで AN の体重回復メカニズムに迫ることを目指した。

### 2. 研究の目的

低体重状態の AN 患者と、体重が回復した AN 患者、健常者に対して PET 撮像を行うことで、ミクログリア活性などの脳分子病態を測定し、体重回復に沿った症状改善や予後との関連を検討することで、AN 治療における体重増加のメカニズム解明を目指す。

### 3. 研究の方法

浜松医科大学精神医学講座と関連病院から、18 歳以上の低体重状態の AN 女性患者と、体重が回復した AN 女性患者、健常女性を募集する。頭蓋内占拠性病変や脳梗塞などの血管病変を有する者、てんかんなどの神経疾患を有する者、AN 以外の精神障害を有する者、向精神薬を服用中の者は除外する。

PET を用いてミクログリア活性やセロトントランスポーターに関するダイナミックデータを取得し、結合能画像を作成してそれらの脳内分布を低体重状態の AN 患者と体重回復状態の AN 患者、健常者との間で群間比較する。また症状評価尺度として Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2: AN の重症度評価)、Beck Depression Inventory-2 (BDI-2: AN に併存し易いうつ症状の重症度評価)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI: AN に併存し易い不安症状の重症度評価)、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS: AN に併存し易い強迫症状の重症度評価)を用いることで、各 PET 検査の結果と症状回復との関連を検討する。

### 4. 研究成果

以下の被験者に対して PET 撮像を終えることができた。

	低体重の AN 女性	体重回復の AN 女性	健常女性
例数	27 名	10 名	32 名
年齢	26.3 ± 8.0 歳	23.2 ± 5.6 歳	24.8 ± 6.4 歳
Body mass index	14.1 ± 1.3	20.8 ± 3.0	20.2 ± 2.2
EDI-2	108.0 ± 69.4 点	62.2 ± 42.2 点	26.6 ± 18.0 点
BDI-2	23.9 ± 14.9 点	10.3 ± 10.3 点	4.8 ± 4.3 点
STAI 状態不安	54.1 ± 14.5 点	41.7 ± 10.8 点	34.8 ± 6.1 点
STAI 特性不安	58.0 ± 14.5 点	42.7 ± 13.6 点	39.4 ± 9.1 点
Y-BOCS	12.9 ± 11.2 点	2.4 ± 3.8 点	1.4 ± 2.4 点

今回の研究の過程で低体重の AN 患者のリクルートに十分な方法を構築することができ、国際的な研究結果と比べても十分な症例を集めることができた。しかし今回の研究目的とも関連するが、現在効果的な AN 治療が確立されていないこともあり、体重が回復した AN 患者の症例数が少なかった。体重が回復した AN 患者が集まることで、有意義な結果が得られることが期待できるので、今後も他の競争的研究資金を得ることで体重が回復した AN 患者のリクルートを進める必要があると考えられた。

また COVID-19 の感染拡大期に研究を行ったため被験者募集が滞った面があったが、PET 研究時の感染対策を万全としたことで、今後も COVID-19 の感染が再拡大しても安全に研究が続けられる体制を構築できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yokokura Masamichi, Takebasashi Kiyokazu, Takao Akiyo, Nakaizumi Kyoko, Yoshikawa Etsuji, Futatsubashi Masami, Suzuki Katsuaki, Nakamura Kazuhiko, Yamasue Hidenori, Ouchi Yasuomi	4. 巻 21 May
2. 論文標題 In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a positron emission tomography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular 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） 10.1038/s41380-020-0784-7	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 -

1. 著者名 Yokokura Masamichi, Terada Tatsuhiro, Bunai Tomoyasu, Nakaizumi Kyoko, Kato Yasuhiko, Yoshikawa Etsuji, Futatsubashi Masami, Suzuki Katsuaki, Yamasue Hidenori, Ouchi Yasuomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Alterations in serotonin transporter and body image-related cognition in anorexia nervosa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 101928 - 101928
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nicl.2019.101928	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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 横倉 正倫
2. 発表標題 注意欠如多動症の病態へのドパミンD1受容体と活性化ミクログリアの関与：PETによる検討
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横倉 正倫、山末 英典、竹林 淳和、高尾 晃世、西澤 貞彦、尾内 康臣
2. 発表標題 PETを用いた神経性やせ症患者の生体脳におけるミクログリア活性に関する検討
3. 学会等名 第24回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 1.横倉 正倫、竹林 淳和、高尾 晃代、中泉 享子、吉川 悦次、二ツ橋 昌実、鈴木 勝昭、中村 和彦、山末 英典、尾内 康臣
2. 発表標題 注意欠如・多動症(ADHD)におけるPETによるドパミンD1受容体と活性化ミクログリアの検討
3. 学会等名 第43回神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masamichi Yokokura
2. 発表標題 In vivo imaging of activated microglial in attention-deficit/hyperactivity disorder: A positron emission tomography study.
3. 学会等名 The 18th conference of peace through mind/brain science, 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横倉 正倫、竹林 淳和、高尾 晃代、寺田 達弘、武内 智康、加藤 康彦、吉川 悦次、二ツ橋 昌実、山末 英典、尾内 康臣
2. 発表標題 注意欠如・多動性障害における活性化ミクログリア：[11C]PK11195 PETによる検討
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokokura M, Takebayashi, K, Takao, A, Terada T, Bunai T, Yasuhiko Kato, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Yamasue H, Ouchi Y
2. 発表標題 Increased microglial activation in Attention-deficit/hyperactivity disorder: a [11C]PK11195 PET study
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET, 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横倉 正倫、寺田 達弘、武内 智康、中泉 享子、加藤 康彦、二ツ橋 昌実、吉川 悦次、山末 英典、尾内 康臣
2. 発表標題 第1、第2世代のPETトレーサーを用いた、加齢性変化と認知症におけるミクログリア活性の検討
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横倉 正倫、寺田 達弘、武内 智康、中泉 享子、加藤 康彦、二ツ橋 昌実、吉川 悦次、山末 英典、尾内 康臣
2. 発表標題 摂食障害患者におけるミクログリア活性について：PETを用いた検討
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019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	尾内 康臣  (Ouchi Yasuomi)  (40436978)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授   (13802)	
研究分担者	桑原 斉  (Kuwabara Hitoshi)  (50456117)	浜松医科大学・医学部・准教授   (13802)	
研究分担者	山末 英典  (Yamasue Hidenori)  (80436493)	浜松医科大学・医学部・教授   (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	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	和久田 智靖  (Wakuda Tomoyasu)  (80444355)	浜松医科大学・医学部附属病院・講師     (13802)	

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