

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07677

研究課題名（和文）グリアに着目した高精細MRI画像によるうつ病治療評価の高感度バイオマーカー開発

研究課題名（英文）Neuroimaging biomarkers using high-resolution MRI for treatment effect assessment of depression focusing on glia

研究代表者

北島 美香（Kitajima, Mika）

熊本大学・大学院生命科学研究部（保）・教授

研究者番号：60305018

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：うつ病に対する電気痙攣療法（Electro Convulsion Therapy: ECT）前後の脳の体積、機能をMRIで評価した。両側の海馬および扁桃体の体積はECT後に有意に増加した。海馬歯状回では、海馬歯状回の顆粒細胞層と分子層の頭部で左右ともに治療後に有意に体積が増加し、体部は左で有意に増加した。脈絡叢体積には有意な変化を認めなかった。グリンパティックシステムの評価指標となるALPS index、細胞構築の指標となる拡散情報から得られる指標、脳血流には治療前後で有意な変化は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでにECTにより組織学的な海馬歯状回の体積増加や、うつ病でのグリンパティックシステム機能低下が示唆されている。本研究では、ECT後に海馬や海馬歯状回、扁桃体の体積増加を認めることをMRIで明らかにした。しかし、グリンパティックシステムの指標としたALPS indexや脈絡叢体積に有意な変化はなかった。ALPS indexは個人間のばらつきが大きく、検査の再現性、精度などの問題点があることが明らかとなった。ECTによるグリンパティックシステムの変化をMRIで検討した報告はみられず、ECT前後で有意な変化は認めなかったものの、新たな知見を得ることができた点は学術的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the brain volume and function using MRI before and after Electro Convulsion Therapy (ECT) in patients with depression. Bilateral hippocampal and amygdala volumes increased significantly after ECT. In the hippocampal dentate gyrus, the head of the granule cell layer and the molecular layer significantly increased in volume after ECT in both sides, while the body of the granule cell layer and the molecular layer significantly increased only in the left side. No significant changes were observed in the choroid plexus volume. The ALPS index indicating function of the glymphatic system, intracellular volume fraction derived from diffusion information and cerebral blood volume showed no significant changes before and after ECT.

研究分野：放射線科学

キーワード：MRI うつ病 拡散画像

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、感度の高い客観的な診断や治療バイオマーカーが存在せず、一般的な臨床症状評価尺度以外に診断や適切な治療継続期間の設定などに対する客観的な指標がない。近年、グリアの一種であるアストロサイトや血管内皮細胞から構成され、アストロサイトの足突起に存在するアクアポリン 4 が分子機構として中心となる、脳の glymphatic system が存在することが報告され、脳内の老廃物の除去や睡眠との関連が報告されている(文献 1)。うつ病では glymphatic system の障害が関与する睡眠障害が必発であり、うつ病患者の剖検脳では灰白質にアクアポリン 4 抗体陽性のアストロサイト足突起の減少を認める(文献 2)。うつ病の動物モデルでも glymphatic system の異常を認め(文献 3)、glymphatic system とうつ病の関連が強く推測される。

2. 研究の目的

うつ病には脳の glymphatic system をはじめとしたグリアの関与が示唆されているが、それを MRI 画像で評価した報告はない。本研究は、うつ病に対する一定の治療効果が確立されている電気けいれん治療 (electroconvulsive therapy: ECT) 前後で、グリアおよび glymphatic system の評価に加えて脳形態、脳血流を包括的に評価することにより、客観的で高感度のうつ病治療評価のためのバイオマーカーの確立を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は熊本大学倫理委員会での承認(倫理第 2301 号)を得て行った。

(1) 研究対象者

うつ病の診断にて ECT 治療を行い、その前後で頭部 MRI を施行した 16 例。年齢 25~88 才 (平均 56.0 才±23.6 才) 女性 11 人、男性 5 人。年齢の内訳は、20 才台:5 人、30 才台:0 人、40 才台:1 人、50 才台:1 人、60 才台:3 人、70 才台:3 人、80 才台:3 人
治療後の MRI は治療終了後 2 週間程度を目安として施行した。

(2) 撮像シーケンス

撮像シーケンスは以下の通りである。

MPRAGE 矢状断

拡散 MRI 横断像

Arterial spin labeling (ASL)横断像

(3) 以下の項目を ECT 前後で定量的に評価した。

海馬、扁桃核、脈絡叢の体積: freeSurfer7.1.1 を使用し、脳の各領域の体積および概算の頭蓋内容積 (eTIV) を算出した。このうち、海馬及び扁桃核、脈絡叢について解析を行い、海馬については、亜領域の体積も算出した。算出された体積を eTIV で除した値を統計学的検討の対象とした。

拡散 MRI からは以下の指標を算出した。

・ diffusion tensor image analysis along the perivascular space (ALPS) index: 立川ら (文献 4) の手法を用い、治療前後の画像を FA 画像の標準脳に registration し、解析を行った。ROI は標準脳上に左右大脳半球に設定し、それを各症例の解析に使用した。

・ Intracellular volume fraction: 得られたデータを Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI)について解析した。NODDI から得られる神経突起密度 (intra cellular volume fraction: ICVF) をグリアの評価指標として用いた。対象領域は両側の海馬とした。ECT 後画像を ECT 治療前の画像に解剖学的に registration し、治療前後で、手動的に左右の海馬に同一の ROI を置いて ICVF を測定した。

前頭葉、視床の血流 (対象解析症例 11 例): pCASL(pseudo continuous arterial spin labeling)から得られる CBF map を解析した。対象領域は両側の前頭葉、視床とした。ECT 後画像を ECT 治療前の画像に解剖学的に registration し、治療前後の画像に手動的に左右の前頭葉、視床、後頭葉に ROI を設定し CBF を測定した。その値を左右の後頭葉の測定値で除した値を統計学的検討の対象とした。

(4) 統計学的評価

いずれも対応のある t 検定で治療前後の変化の統計学的有意差を検討した。p<0.05 を有意とした。

4. 研究成果

(1) 海馬の体積変化

両側の海馬体積は ECT 後に有意に増加した。海馬歯状回では、海馬歯状回の顆粒細胞層と分子層の頭部で左右ともに治療後に有意に体積が増加し、体部は左で有意に増加した。

| | Whole hippocampus/eTIV average±SD (x10 ⁻⁴) | | GC-ML-DG head/eTIV average±SD (x10 ⁻⁴) | | GC-ML-DG body/eTIV average±SD (x10 ⁻⁴) | |
|----------|---|------------------|---|------------------|---|------------------|
| | right | left | right | left | right | left |
| pre-ECT | 21.830 ±2.593 | 20.600 ±2.850 | 1.013 ±0.17 | 0.907 ±0.162 | 0.859 ±0.116 | 0.808 ±0.107 |
| post-ECT | 22.650 ±3.046 | 21.490 ±3.353 | 1.077 ±0.193 | 0.9783 ±0.194 | 0.8850 ±0.140 | 0.8517 ±0.136 |
| p value | 0.0077 | 0.0262 | 0.0019 | 0.0068 | 0.0706 | 0.0069 |

eTIV estimated total intracranial volume

GC-ML-DG; granule cell and molecular layer of the dentate gyrus

表 1. 海馬体積の変化

(2) 扁桃体の体積変化

| | right whole amygdala/eTIV average ± SD (x10 ⁻⁴) | left whole amygdala/eTIV average ± SD (x10 ⁻⁴) |
|----------|--|---|
| pre-ECT | 11.030 ±1.591 | 9.314 ±1.511 |
| post-ECT | 11.850 ±2.143 | 9.891 ±1.999 |
| p value | 0.017 | 0.035 |

表 2. 扁桃体体積の変化

左右の扁桃体ともに治療後有意に体積が増加した。

(3) 脈絡叢の体積変化

左右の脈絡叢ともに治療後の体積に有意な変化を認めなかったが平均値は治療後低下する傾向であった。(右 : 治療前平均 ± SD 0.0004827 ± 0.0001882、治療後平均 ± SD 0.0004808 ± 0.0001860、p=0.932 左 : 治療前平均 ± SD 0.0004775 ± 0.0001739、治療後平均 ± SD 0.0004703 ± 0.0001952、p=0.741)

(4) ALPS index の変化

| | right ALPS index | left ALPS index |
|----------|------------------|-----------------|
| pre-ECT | 1.160±0.167 | 1.229±0.169 |
| post-ECT | 1.174±0.163 | 1.260±0.173 |
| p value | 0.561 | 0.429 |

表 3 . ALPS index の変化

左右の ALPS index とともに治療後に有意な変化を認めなかった。

(5) ICVF の変化

左右の ICVF とともに治療後に有意な変化を認めなかったが平均値は治療後低下する傾向であった。(右 : 治療前平均 ± SD 0.358 ± 0.034、治療後平均 ± SD 0.352 ± 0.042、p=0.447 左 : 治療前平均 ± SD 0.362 ± 0.034、治療後平均 ± SD 0.346±0.035、p=0.151)

(6) 前頭葉、視床の血流変化

治療前後で左右ともに、前頭葉、視床の血流に有意な変化を認めなかった。(右 : 前頭葉/後頭葉治療前平均 ± SD 1.204 ± 0.262 治療後平均 ± SD 1.247 ± 0.325、p=0.580、右視床/後頭葉治療前平均 ± SD 0.857 ± 0.160 治療後平均 ± SD 0.924 ± 0.165、p=0.407、左前頭葉/後頭葉治療前平均 ± SD 1.219 ± 0.317 治療後平均 ± SD 1.161 ± 0.245、p=0.340、左視床/後頭葉治療前平均 ± SD 0.820 ± 0.156 治療後平均 ± SD 0.896 ± 0.025、p=0.100)

< 引用文献 >

- (1) Glymphatic Imaging using MRI. Taoka T, Naganawa S. J Magn Reson Imaging 2020;51:11-24
- (2) Coverage of blood vessels by astrocytic endfeet is reduced in major depressive disorder. Rajkowska G, Hughes J. et al. Biol Psychiatry 2013;73:613-621
- (3) Mechanism of depression as a risk factor in the development of Alzheimer's disease: the function of AQP4 and the glymphatic system. Xia M, Yang L, Sun G, et al. Psychopharmacology 2017;234:365-379.
- (4) Improved reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) index: an analysis of reorientation technique of the OASIS-3 dataset. Tatekawa H, Matsushita S, Ueda D, et al. Jpn J radiol. 2023;41:393-400

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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 | 米田 哲也 (Yoneda Tetsuya) (20305022) | 熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・准教授 (17401) | |
| 研究分担者 | 竹林 実 (Takebayashi Minoru) (60304440) | 熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授 (17401) | |
| 研究分担者 | 上谷 浩之 (Uetani Hiroyuki) (80583046) | 熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特任講師 (17401) | |

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 |
|---------|---------|
| | |