

3テスラ核磁気共鳴画像法を用いた 中年期および老年期うつ症状の客観的鑑別法の開発

東京大学こころの多様性と適応の統合的研究機構
准教授 小池 進介

(共同研究者)

東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野	助教	岡田 直大
東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野	大学院生	榊原 英輔
東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野	大学院生	森田 健太郎

はじめに

気分障害は、うつ症状を呈する精神疾患群で、抑うつ気分、興味または喜びの喪失（アンヘドニア）を主症状とする。主な疾患として、大うつ病性障害、双極性障害などがあり、その生涯有病率は一般人口中10%に達する。その上、適応障害や統合失調症など、うつ症状を呈する精神疾患はほかにもあり、鑑別が困難なことがある。これらを鑑別し、症状・機能予後を予測するバイオマーカー開発は喫緊の課題である。

中脳ドパミン神経系は、運動制御だけでなく、意欲、報酬など、様々な意思決定に深く関与する。この神経系の異常は、パーキンソン病、統合失調症の病態に関与することが有名だが、近年の技術革新（光遺伝学、生体イメージング）で得られた知見から、うつ症状の原因としても注目を集めている（Nature, Science誌など多数）。しかし、こうした動物実験における操作は侵襲的で、いまだ中脳ドパミン神経系に注目したヒト生体イメージングはなされていない。

近年、3テスラMRIによる微小脳構造計測および解析技術が進歩し、中脳ドパミン神経系である中脳腹側被蓋野（VTA）、側坐核などの脳微小構造の描出や解析が可能となった（図1）。そこで本研究では、中脳ドパミン神経系に関与する微小脳構造の描出技術を確立することを目的とする。そのうえで、fMRI技術を用いた安静時機能結合（rsfMRI）解析を組み合わせ、関連部位の機能結合を明らかにする。

結 果

(実験1) まず、VTAを抽出する方法として既存の方法を用いて検討を行うこととした⁽¹⁾。

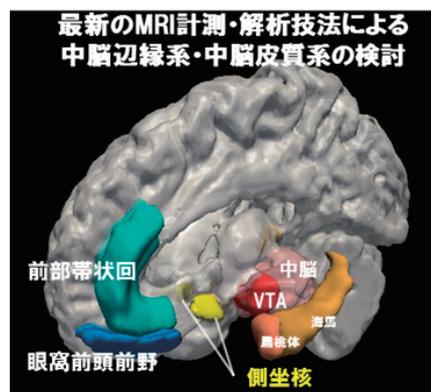


図1

13名の一般健常被験者について、T1強調画像、安静時機能結合、黒質を高信号にするニューロメラニン法(図2)を行った。その結果、Murtyらの開発した方法だと、VTAが本来の解剖学的位置から外れ脳室上を示してしまい、うまく計測できない可能性が明らかとなった(図3)。

(実験2) そのため、ニューロメラニン法でのデータで、VTAおよび黒質を手動的に塗り分け、両部位を正確に描出した(図2右)。塗り分けは小池とポスドクMRI研究員(中村)が行い、一致率はICC(2,1)=0.58であった。

次に、手動的に塗り分けた黒質およびVTAのデータから、標準脳上でどの座標に位置するか確率分布を作成し、黒質およびVTAが確率的に最も含まれる部位を同定した(図3)。

この方法の妥当性を確認するため、Murtyらの座標と本研究で新たに作成した座標を中心にもつ、半径3mm球を起点とした安静時機能結合解析を行った。その結果、本研究で作成した座標を用いた安静時機能結合はVTAと前頭葉の、黒質と側頭頭頂葉の結合が強いことが分かり(それぞれ図4上の赤、下の青)、中

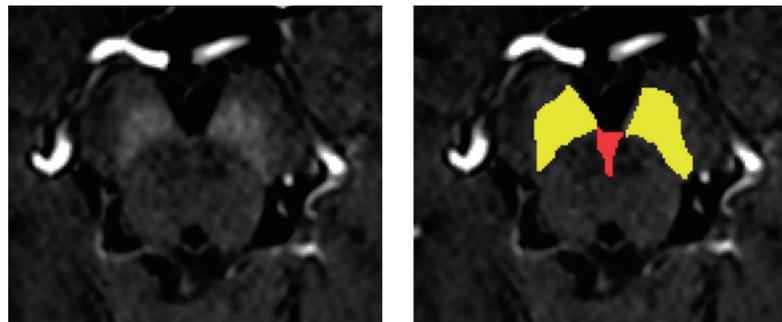


図2. ニューロメラニン法による黒質高信号領域と、黒質(黄)および腹側被蓋野(VTA、赤)のマニュアルトレーシング

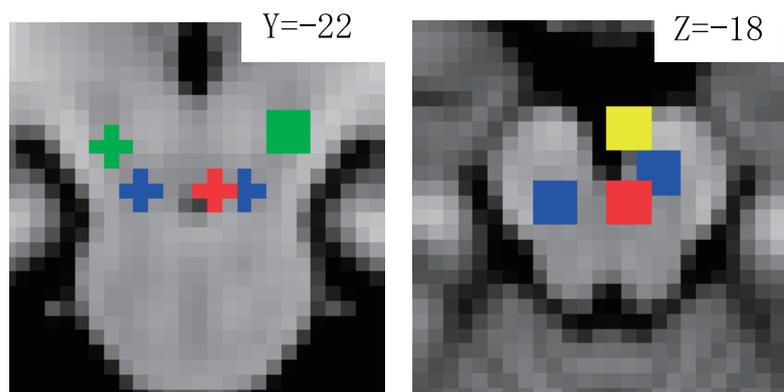


図3. Murtyら⁽¹⁾による黒質(緑)および腹側被蓋野(VTA、黄)の確率的中心部位と、本研究で新たに作成した確率的中心部位(それぞれ青と赤)。Murtyらの手法をもとにVTAを同定すると、脳室内の座標を指定してしまう。

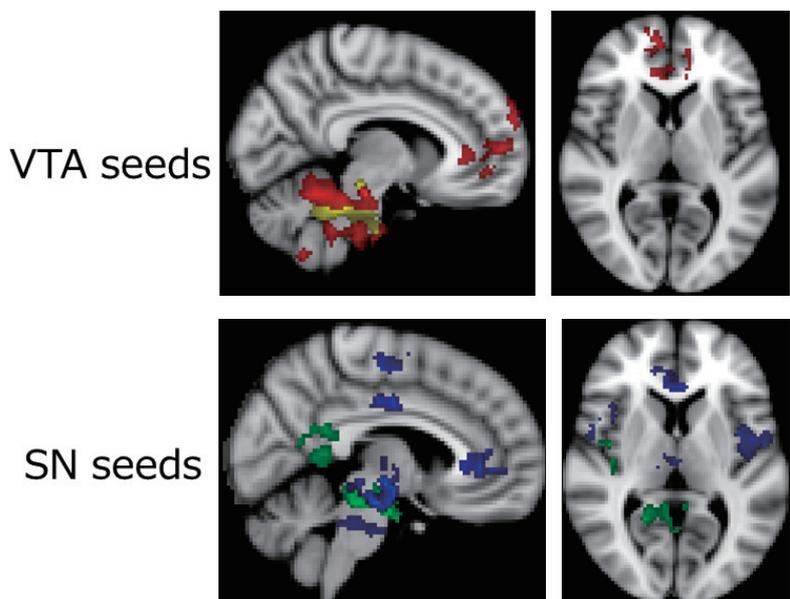


図4. Murtyら⁽¹⁾の開発した座標と、本研究で新たに開発した座標を用いて、VTA(上、それぞれ黄と赤)と黒質(下、それぞれ緑と青)を起点とした全脳機能結合。

脳ドパミン神経系の投射と矛盾のない結果になった。一方、Murtyらの座標を用いても、皮質との有意な機能結合がほとんどなかった。そのため、これ以降の研究では、本研究で開発した座標を用いることとした。

(実験3) 最後に、47名の大うつ病性患者と61名の健常対象者の安静時機能結合MRIデータを用いて検討を行った。VTAをシードとした解析では、患者群で両側側頭葉、島皮質、被殻との機能結合が有意に低下していることを見出した(図5左)。黒質をシードとした解析では、右頭頂後頭葉、後部帯状回との機能結合が有意に低下している一方、左側頭葉との機能結合が有意に増加していることを明らかにした(図5右)。

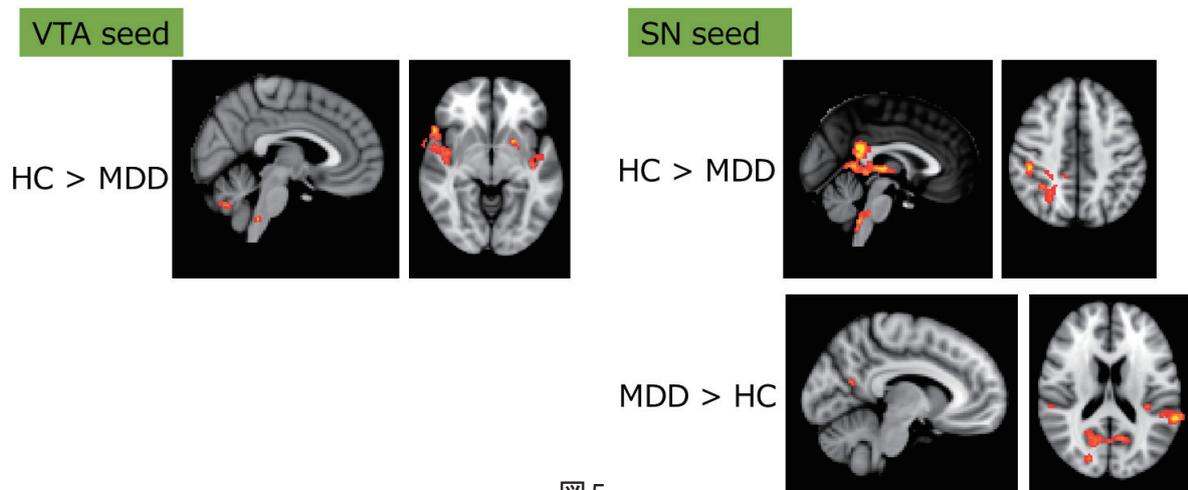


図5

こうした影響が年齢によるものか比較を行ったが、有意であった機能結合すべてについて、相関解析、2群に分けたt検定を行ったが、有意差は見いだせなかった($p > .05$, 図6)。

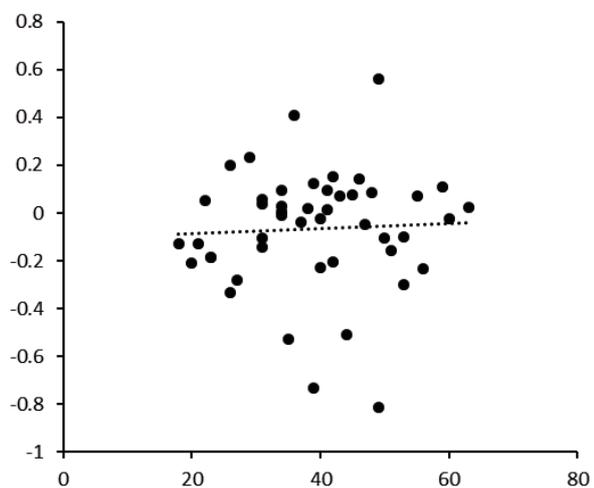


図6. VTA—左被殻の機能結合と年齢との関係

考察

本研究では、中脳ドパミン神経系に關与する微小脳構造の描出技術を確立し、これを用いて大うつ病性障害患者における安静時機能結合の特徴を見出した。さらに、中年期・老年期うつ病と、青年期うつ病との違いを検討したが、こちらは有意な差はなかった。

実験1、2では、既存のVTA描出法を用いて検討したがうまくできず、本研究で新たに作成した座標を採用した。既存の描出法がうまく適応できなかった理由の一つに人種差が挙げられる。中脳構造は微細な構造であるため、標準脳に当てはめた際にアジア人の被験者には合わなかった可能性がある。本研究で作成した座標からの安静時機能結合は、Murtyらが示した中脳ドパミン神経系に対応する機能結合と似た結果を示していた。さらに、実験3の独立した被験者において、中脳に対応する部位を適切に指し示していることを目視で確認した。よって、今後この座標で解析をする妥当性が確認できた。

実験3では、安静時機能結合で大うつ病性障害における結合低下・増加を明らかにできた。特に、被殻は意欲や意思決定に、島皮質は情動に関与されるとされている。VTA—被殻の機能結合低下は、うつ症状の原因の一つとして今後さらなる解析を進めていく必要がある。

こうした機能結合低下は、年齢によっては関係がなかった。うつ病において、青年期と中年期・老年期では病態特徴が一部異なることが分かっているが、本研究の結果はそういった病態特徴より、うつ病共通の異常を示している可能性がある。

本研究の限界点として、横断研究であること、他の疾患との特異性を見ていないことが挙げられる。現在、1年後、2年後の臨床転帰を順次取得しており、今後うつ病の臨床転帰予測に向けた研究が実施できると見込んでいる。また、統合失調症、双極性障害、適応障害、発達障害も同様のMRI計測プロトコルで計測している。本研究で解析パラダイムは確立したため、今後疾患横断的な要素を見て、うつ病に特異的な状態を見出していく必要がある。また、本研究の患者群は全員治療中であり、抗うつ剤等を服薬している。抗うつ剤をはじめとした向精神薬はドパミン神経系の活動を変容させる可能性があるため、服薬量や服薬の有無で本研究結果がどのように変化するか詳細に検討する必要がある。

要 約

本研究は、中脳ドパミン神経系に関与する腹側被蓋野 (VTA) および黒質といった微小脳構造の描出技術を確立した。そして、これを用いて大うつ病性障害患者における安静時機能結合の特徴を見出した。本研究で得られた、うつ病患者におけるVTA—島皮質、VTA—被殻の機能結合低下は、うつ症状の原因の一つである可能性がある。さらに、こうした変化は年齢とは関係なく、うつ病共通の因子であると考えられた。今後、縦断研究、疾患横断研究、薬理作用との関連を実施していく予定である。

文 献

1. Murty VP, Shermohammed M, Smith DV, Carter RM, Huettel SA, Adcock RA. Resting state networks distinguish human ventral tegmental area from substantia nigra. *Neuroimage* 2014;100:580-589.