

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

研究代表者 笠井 清登
東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授

研究要旨

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、双極性障害や統合失調症の患者がうつ病と誤診されることがあり、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）が気分障害の補助診断法として実用化の先行例であるが、MRI は脳部位間の結合や脳深部の情報を高空間解像度でとらえるため、NIRS と相補的な検査法の開発として、独創的な取り組みとなると考えられる。

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、異なるサイトでの MRI データの比較検討を経て、撮像プロトコルや取得する臨床指標の共通化をおこなった。また、偶発的所見への対応などの倫理関係、データの品質管理定量化プログラムの開発、統一した臨床指標の整備などを行ったうえで、全参加施設の合意の上で、研究体制を構築し、データ収集を進めるとともに、疾患判別法の開発にも着手した。今年度のこうした取り組みは、次年度以降本格化するデータ収集、補助診断システムの構築、実用化に向けた取り組みへの流れの重要な基盤となると考えられる。

このたびの取り組みは、今後広がるであろう精神医学分野におけるバイオマーカーの多施設共同研究のモデルとしても資するものと考えられる。ひいては、精神疾患診断の確実性の向上、治療法選択の適正化、当事者中心の精神科医療の実現が図れるものと期待できる。

分担研究者

笠井 清登	東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授
橋本 亮太	大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合 小児発達学研究所附属子どもこころの分子統御機構研究センター 准教授
飯高 哲也	名古屋大学 大学院医学系研究科 精神生物学 准教授
花川 隆	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター 先進脳画像研究部 部長
福田正人	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学 教授
國松 聡	東京大学医学部附属病院 放射線医学 准教授
中村 元昭	横浜市立大学、神奈川県立精神医療センター、昭和大学 客員研究員
山下 典生	岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 助教

A. 研究目的

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI (resting-state

fMRI [rs-fMRI]) および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査とし

て実用化することを目的とする。

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のリスクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

MRI による脳機能・構造の簡便で定量的な評価システムを構築することで、背景疾患（うつ病、双極性障害、統合失調症など）の鑑別が難しいうつ症状を呈する患者の疾患診断に有用で、したがって当事者や家族が理解し納得しやすいような臨床検査を実現し、それを診療場面において実用化する。包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動で確立した多施設共同 MRI 研究体制と MRI 共通プロトコルを、気分障害の MRI 補助診断法の実用化研究に応用する。気分障害の補助診断法が実用化された例は、先進医療に認められた光トポグラフィ（near-infrared spectroscopy [NIRS]）を除いて国内外に例がなく、NIRS では困難であった脳部位間の結合や脳深部の情報、脳構造の特徴を高空間解像度でとらえることが出来るため、NIRS と相補的な検査法の開発として、国際的にも独創的な取り組みとなると考えられる。

さらに、時間解像度に優れた NIRS や、素因情報を与えるゲノムデータとの相補的組み合わせによる診断精度の向上にも取り組む。

B. 研究方法

本研究では3年間で、うつ病・双極性障害・統合失調症の患者を対象に、気分障害（大うつ病性障害、双極性障害）および統合失調症の rs-fMRI および T1 強調画像を撮像し、データベースを作成し、そのうえで MRI 検査による鑑別診断補助システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう有効性の実証を行うことを計画している。本研究の特徴は、従前は個々に精神疾患関連の MRI 脳画像研究を進めてきた施設が複数参加する、多施設共同研究であることである。したがってデータ収集を実際に開始する前に、すべての参加施設が情報や認識を

共有し、可能な範囲でプロトコルの共通化をおこない、施設間に生じうる相違を極力減らし、本研究を円滑に進められるよう慎重に準備を進めた。当施設はこれまでに、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動において、精神疾患の MRI 脳画像と付随する臨床情報を多数例収載したデータベースの構築に貢献し、MRI 画像の収集・管理・解析に関するプロトコルの標準化を進め、研究者コミュニティに対する普及活動と運用支援を行ってきたが、これらを通じて確立した手法を本研究にも応用した。具体的には、以下の①～を行った。MRI 撮像条件や取得する臨床指標などを共通化するためがあるため、まずは各施設の実際の研究体制や撮像方法などの情報収集をおこない、続いて、得られた情報に基づき全参加施設の合意の上で、プロトコルの共通化をおこなった。すべての参加施設で、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認を受けているか、確認した。試験撮像およびその品質管理を施行した。多数の画像データおよび臨床データを解析する上で、その管理が非常に重要であるため、データベース化の準備を進めた。今年度中までに撮像されたデータを用いて、疾患判別法の開発に着手した。

時間解像度に優れた NIRS との相補的利用可能性を検討するとともに、実用化で先行している NIRS の例を参考に、MRI での診断補助法の実用化への道筋を検討した。

C. 研究結果

プロトコルの共通化

まずは共通撮像プロトコルの策定をすすめた。構造 MRIT1 強調画像は、ADNI プロトコルに基づき、ボクセルサイズが $1 \times 1 \times 1.2\text{mm}$ の通常撮像を原則推奨とした。また rs-fMRI については、もともと施設間で開閉眼の指示が異なっていたが、脳プロのプロトコルに合わせ、開眼指示・固視点呈示などの条件を統一化した。また従前は、画像の歪みや信号強度のムラを補正のためのファントム撮像をおこなう施設とおこなわない施設があったが、各施設が ADNI ファントムを用いたファントム撮像を定期的に施行することとした。

次に、研究代表者の笠井や分担研究者の中村を中心として、全研究者が頻回に集まって、臨床指標の共通化をおこなった。従前は各施設における個々の研究では異なる臨床指標が用いられていたが、多施

設共同研究である本研究に向けて統一の臨床指標を整備した。採用する指標の選択にあたっては、指標の信頼性や汎用性を考慮した。臨床診断には SCID-I/P (DSM-IV-TR のための構造化面接-患者用版) を、健常対照群のスクリーニングには SCID-I/NP (DSM-IV-TR のための構造化面接-非患者用版) もしくは M.I.N.I. (精神疾患簡易構造化面接法) を用いることとした。抑うつ状態の評価には GRID-HAMD (ハミルトンうつ病評価尺度用半構造化面接)、躁状態の評価尺度には YMRS (ヤング躁病評価尺度)、機能の評価には GAF (機能の全体的評定)、知的機能の評価には JART (Japanese Adult Reading Test) を、それぞれ使用することとした。また、rs-fMRI 検査中の眠気を、スタンフォード眠気スケールを用いて段階付けすることとした。脳構造・機能との関連が報告されている利き手や社会経済状態の評価については、多施設共同研究に適した評価尺度がなかったため、新たに尺度を作成し、関連論文を投稿中である。その他、服用中の薬剤や発症年齢、既往歴や家族歴など、情報を取得すべき項目を決定し、共通で使用するデータ入力シートを作成した。

倫理関係

すべての参加施設における、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認をチェックした。特に本研究では、画像データや臨床データをデータベースに格納し、またデータ収集施設とは別の施設が解析を行うことがあるため、この点を留意して各施設が倫理委員会による承認を完了する必要があることを、情報共有した。また、分担研究者の國松を中心に、MRI 読影による偶発的所見への対応の倫理的整備を行った。

テストスキャンと品質管理

各施設でテストスキャンを行い、その品質チェックを終了した。分担研究者の山下を中心に、画像品質管理の定量化プログラムを開発した。分担研究者の花川を中心に、異なるサイトで撮像された健常者データの比較検討を行った。特に rs-fMRI の画像は、ベンダー間の相違があり、解析時にこの点を留意する必要があることを認識した。さらに、放射線医学的読影を通じた品質管理について、各施設における実際の方法を相互に確認した。

データベース化

データベースの拠点を決定し、データベースの枠組みを策定した。実際の運用に向けて、細部の調整

を含め、データベース構築を開始した。分担研究者の橋本により大阪大学で撮像した rs-fMRI 画像を NCNP の花川に送り、データベース構築上の課題を同定し、解決を図った。

疾患判別法の開発

分担研究者の飯高を中心として、rs-fMRI による、機械学習理論を応用した判別法の開発に着手した。また、分担研究者の山下を中心として、構造 MRI を用いた、個々人の局所脳体積絶対値の抽出アルゴリズムの開発を進めた。

NIRS との相補的利用の可能性の検討

分担研究者の福田を中心に、構造 MRI/rs-fMRI の高空間分解能と NIRS の高時間分解能を相補的に組み合わせた補助診断法の開発へ向けた検討を開始するとともに、NIRS が保険適応となった先例をもとに、MRI による補助診断法を先進医療や保険適応検査として実用化する上でのフローチャートや課題を特定した。

D. 考察

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、プロトコルの共通化をおこなった。こうしたプロセスは、本研究の今後の解析や実用化に向けた取り組みへの流れの基盤として、意義深いものであると期待する。また、このたびの取り組みは、今後行われるであろう他の精神医学分野の多施設共同研究に応用することが可能であると、推測される。

E. 結論

このたび、MRI を用いた気分障害の診断補助法の実用化に向けた、多施設共同研究におけるデータ収集、解析および診断法確立に先立ち、共通のプロトコルを策定した。これをもとに、データ収集、データベース化、疾患判別法の開発などに着手した。今後は本格的にデータ収集をすすめる、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う計画である。NIRS やゲノム情報との相補的利用の可能性についても研究を加速化させる予定である。

検査結果にもとづいた気分障害の診断を実用化

することで、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化を通じて、気分障害の速やかな回復と予後の改善を図ることができ、また検査結果を当事者と共有することで当事者中心の精神科医療が可能となり、それらを通じて精神科医療の質の向上による医療経済的な寄与が図れるものと期待できる。

F. 健康危険情報 : なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, **Kasai K**: Potensial biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Social Neuroscience* 9:63-73, 2014 Feb. (DOI : 10.1080/17470919.2013.861359.)
- 2) Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, **Kasai K**: Genetic influences on frontal activation during a verbal fluency task: a twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 85 Pt 1:508-17, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.052.)
- 3) Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, **Kasai K**: Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: A possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. *Frontiers in Schizophrenia*, 14;4:145, 2013 Nov. (DOI: 10.3389/fpsyt.2013.00145.)
- 4) Ohi K, **Hashimoto R**, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Watanabe Y, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The impact of the genome-wide supported variant in the cyclin M2 gene on gray matter morphology in schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1):40, 2013.10
- 5) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Fujimoto M, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Influence of the NRG1 gene on intellectual ability in schizophrenia. *Journal of Human Genetics*, 58(10):700-5, 2013.10
- 6) Yamamori H, **Hashimoto R**, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Hashimoto K, Takeda M. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci Lett*, 556(2013):37-41, 2013.11
- 7) Hakamata Y, Izawa S, Sato E, Komi S, Murayama N, Moriguchi Y, **Hanakawa T**, Inoue Y, Tagaya H: Higher cortisol levels at diurnal trough predict greater attentional bias towards threat in healthy young adults. *J Affect Disord* 151(2):775-9, 2013.
- 8) Omata K, **Hanakawa T**, Morimoto M, Honda M: Spontaneous slow fluctuation of EEG alpha rhythm reflects activity in deep brain structures: A simultaneous EEG-fMRI study. *PLoSOne* 8(6): e66869, 2013.
- 9) Takizawa R, **Fukuda M**, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126]
- 10) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, **Fukuda M**, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9 [DOI: 10.1016/j.jpsychires. 2013.07.029]
- 11) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, **Fukuda M**, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press. [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026]
- 12) Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Hayashi N, **Kunimatsu A**, Ohtomo K, Aoki S. Depressive symptoms and neuroanatomical structures in community-dwelling women: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *Neuroimage Clin*. 2014;4:481-7.

- 13) Amemiya S, Kunimatsu A, Saito N, Ohtomo K.
Cerebral Hemodynamic Impairment: Assessment with Resting-State Functional MR Imaging. Radiology. 2014;270:548-55.
- 14) Hayakawa YK, Kirino E, Shimoji K, Kamagata K, Hori M, Ito K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Aoki S.
Anterior Cingulate Abnormality as a Neural Correlate of Mismatch Negativity in Schizophrenia. Neuropsychobiology. 2013;68:197-204.
- 15) Itahashi T, Yamada T, Watanabe H, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R.
Altered network topologies and hub organization in adults with autism: a resting-state fMRI study. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4):e94115.
- 16) Watanabe H, Nakamura M, Ohno T, Itahashi T, Tanaka E, Ohta H, Yamada T, Kanai C, Iwanami A, Kato N, Hashimoto R.
Altered orbitofrontal sulcogyral patterns in adult males with high-functioning autism spectrum disorders. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr;9(4):520-8.
- 17) Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M.
Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. Med Phys. 41(2):022302, 2014. 2.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

