

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
分担研究課題：多施設間共同研究における安静時機能的 MRI の撮像解析技術開発

研究分担者 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

研究要旨

うつ病をはじめとする気分障害による社会的損失は深刻な問題である。ところが、気分障害対策の礎となる精神疾患の診断は、基本的に患者の訴えに基づいてなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立していない。この問題を打破するために、気分障害の診断に有用な客観的バイオマーカーの開発が急務となっている。本研究は、安静時機能結合 MRI [resting-state functional connectivity MRI (rsfcMRI)]を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能ネットワークの評価システムを構築し、診断補助検査として実用化することを目的とする。今回、異なる研究サイト、異なる MRI 装置と撮像条件から得られた健常被験者群の rsfcMRI データを群間で比較した。関心領域内の信号値など画質には機種間の差を認めしたが、デフォルトモードネットワーク領域間(後部帯状回と内側前頭前野)の機能的連関の指標の群間差(撮像条件の差)はさほど大きくないことが判明した。本研究班によるプロトコル統一、解析法のさらなる洗練によって、健常被験者群内のマーカーの分散はさらに小さくなると期待される。条件に影響されにくい頑強なバイオマーカーの作成は診断法確立への第一歩であり、今後、気分障害に関わる国民の保健・精神医療の進歩に向けて多大なる貢献が期待される。

A. 研究目的

うつ病をはじめとする気分障害による社会的損失は深刻な問題である。ところが、気分障害対策の礎となる精神疾患の診断は、医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法はいまだ確立したとはいえない。本研究は、オールジャパン体制の連携により、どの施設でも施行可能な、気分障害の鑑別診断に資する MRI 検査法の実用化を目的とする。その一つとして期待されている安静状態機能的結合 MRI (resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging : rsfcMRI)は、被験者に課題遂行を課さずに脳の機能的結合ネットワークに関する情報が得られることから、課題成績に影響されないバイオマーカーの確立に寄与することが期待されている。しかし、現在報告されている疾患研究のほとんどは単一サイト・同一のスキャナーから得られたデータを用いている。サイト間・機種間のデータの差を特徴量作成の時点で考慮に入れる事は、多施設で使用でき

るような汎化性の高い判別器を作る上で重要である。そこで、われわれは、まず rsfcMRI に用いられる echo planner imaging (EPI) 画像の画質と機能的結合の機種間の差を同定することを目的として、大阪大学との連携により予備的な検討を行った。

B. 研究方法

A 社製(大阪大学)、B 社製(国立精神・神経医療研究センター:NCNP)、C 社製(NCNP)の3テスラ MRI を用いて撮像された画像を用いた。被験者は、A 群が20人(女性14人、平均年齢 44±14 歳)、B 群が11人(女性5人、平均年齢 70±14 歳)、C 群が12人(女性9人、平均年齢 24±4 歳)であった。rsfcMRI の撮像時間は、A 群が5分間、B 群が6分間、C 群が7分間であった。撮像パラメーターもそれぞれ異なり、A 群が TR=2000 ms、B 群が TR=3000 ms、C 群が TR=3000 ms であった。以下に述べる解析は、Matlab®を利用した解析ツールである SPM と CONN toolbox を用いて行った。統計解析は、R を用

いておこなった。

(倫理面への配慮)

NCNP 並びに大阪大学の倫理審査委員会において承認を受けた研究に基づき、説明と同意のもと取得された画像データを、連結不可能匿名化した状態で解析した。

C. 研究結果

まず rsfcMRI の解析に良く用いられる特定の関心領域 (ROI) における時系列データの信号値の違いを比較するために、PCC (posterior cingulate cortex)、mPFC (medial prefrontal cortex)、及び左右の海馬に ROI をとり、その ROI 内の fMRI 信号の時系列データの平均値に対し、撮像群を要因とした次元配列分散分析、Bonferroni 補正による事後検定を行った。その結果、左右の海馬では A 群の信号値が B 群・C 群よりも有意に低く、mPFC では B 群の信号値が A 群・C 群よりも有意に高いという所見が得られた。PCC の信号値については、機種間に有意な差は認められなかった。次に、機能的結合の群間差を調べるために、ROI-to-ROI 解析と seed-to-voxel 解析を行った。どちらの解析においても、デフォルトモードネットワークである PCC と mPFC 間の相関には 3 群間で有意な差がなかった。

D. 考察

本研究で使用した画像は、複数の施設の複数の MRI 装置から得られたものであり、撮像プロトコルも相当異なる。また、被験者は全員健常成人であるものの、年齢に群間で大きな差がある。そのことを反映した、画像特性や、得られた時系列データなどに関しては様々な相違点が認められた。しかしながら、安静時のデフォルトモードネットワーク機能連関の相関係数には群間で大きな差はなかったことには注目すべきである。このことは、多施設由来の異なるプロトコルによる rsfcMRI データであっても、解析レベルの抽象化の程度によっては検査条件の差を吸収する安定なバイオマーカーが得られる可能性を示唆するからである。ただし、診断に寄与するバイオマーカー作成には、健常者群内の分散をできるだけ小さくした上で、疾患群と健常群間のデータ分散をできるだけ大きくすることが求められ、本結果がそのまま診断にバイオマーカー作成を保証するわけではない。現在、研究班内で撮像プロトコルの統一を進めており、異なるサイト・MRI 装置か

ら同一プロトコルを用いた rsfcMRI データが蓄積していく予定である。このデータセットにおける機種差の影響の検証を進めていくとともに、独立成分分析と機械学習を組み合わせた解析法の開発を進めており、その結果からさらに機種間の相同点・相違点、及び rsfcMRI による気分障害の診断の可能性と限界が明らかになることが期待される。

E. 結論

今回、全く異なる MRI 装置と撮像条件から得られた健常被験者群の rsfcMRI データを比較した。画質の差と比べて、領域間の相関の差は小さく、本研究によるプロトコル統一、解析法のさらなる洗練によってその差はさらに小さくなると期待される。頑強なバイオマーカーの作成は診断法確立への第一歩であり、今後、気分障害に関わる国民の保健・精神医療の進歩に向けて多大なる貢献ができると期待される。

なお、本研究は、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のこころの分子統御機構研究センターの橋本亮太准教授、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研究員の緒方洋輔、同研究補助員の岡右里恵との共同研究として行われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura N, Jimura K, DaSalla CS, Shin D, Kambara H, Hanakawa T, Koike Y: Dissociable neural representations of internal and external wrist coordination in human motor cortices. *Neuroimage* In press (doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.046)
- 2) 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.
- 3) Ban H, Yamamoto H, Hanakawa T, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Ejima Y: Topographic representation of an occluded object and the effects of spatiotemporal context in human

- early visual areas. *J Neurosci* 33(43): 16992-17007, 2013.
- 4) Shitara H, Shinozaki, Takagishi K, Honda M, **Hanakawa T**: Representations of movement and sensory afferents in motor areas as revealed by simultaneous neuroimaging and brain-/nerve-stimulation. *Front Hum Neurosci* 7: 554, 2013.
 - 5) Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, **Hanakawa T**: Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. *J Neurosci* 33(34): 13663-13762, 2013.
 - 6) 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.
 - 7) Tanaka S, Ikeda H, Kasahara K, Kato R, Tsubomi H, Sugawara SK, Mori M, **Hanakawa T**, Sadato N, Honda M, Watanabe K: Larger right posterior parietal volume in action video game experts: a behavioral and voxel-based morphometry (VBM) study. *PLoSOne* 8(6): e66998, 2013.
 - 8) Kasahara K, Tanaka S, **Hanakawa T**, Senoo A, Honda M: Lateralization of brain activity in the parietal cortex is associated with behavioral effects of transcranial direct current stimulation on a mental calculation task. *Neurosci Lett* 545: 86-90, 2013.
 - 9) Yamamoto H, Kita Y, Kobayashi T, Yamazaki H, Kaga M, Hoshino H, **Hanakawa T**, Yamamoto H, Inagaki M: Deficits in magnocellular pathway in developmental dyslexia: A functional magnetic resonance imaging-electroencephalography study. *J Behav Brain Sci* 3: 168-178, 2013.
 - 10) Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Sawamoto N, Aso T, **Hanakawa T**, Kinoshita M, Matsumoto R, Mikuni N, Amano S, Fukuyama H, Takahashi R: Internal structural change in the hippocampus using 3 Tesla MRI in mesial temporal lobe epilepsy. *Intern Med* 52(8): 877-85, 2013.
 - 11) Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, **Hanakawa T**, Watanabe K, Honda M: Transcranial direct current stimulation increases the extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Front Syst Neurosci* 7(6):1-8; 2013.
2. 学会発表
 - 1) Hosoda C, Osu R, **Hanakawa T**: Behavioral significance of premotor area reorganization associated with learning of motor sequence-a multimodal imaging study. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), 2014.3.20, Estrel Hotel and Convention Center Berlin, Germany
 - 2) Hoshino H, Omata K, Abe M, Honda T, **Hanakawa T**: Activity and functional connectivity of the premotor-parietal network modulate intrinsic power changes of mu rhythms. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), 2014.3.20, Estrel Hotel and Convention Center Berlin, Germany
 - 3) 草野 利樹、倉重 宏樹、南部 功夫、守口 善也、**花川 隆**、和田 安弘、大須 理英子: 安静時脳活動に内在するボクセルレベルでの運動表現. 電子情報通信学会ニューロコンピューティング (NC) 研究会. 玉川大学、2014.3.17
 - 4) 古澤 嘉彦、藍原 由紀、川端 康尋、小林 恵、滝澤 歩武、三橋 佳奈、**花川 隆**、坂本 崇、村田 美穂: パーキンソン病の体幹の動作緩慢における電気生理学的検討およびリドカイン治療の有用性の検討. 第12回姿勢と歩行研究会、興和株式会社東京支店 大ホール、2014.3.8.
 - 5) **Hanakawa T**: Persistence control in goal-directed behavior, CiNet Seminar, 2014.2.20、大阪大学
 - 6) 太田順、今水寛、関和彦、浅間一、出江紳一、芳賀信彦、近藤敏之、内藤栄一、村田哲、**花川隆**、高草木薫、稲邑哲也: 身体性システム科学の構築を目指して. SSI2013 (計測自動制御学会システム・情報部門学術講演会), 2013.11.18, 大津
 - 7) K Kita, J Izawa, C Hosoda, M Honda, **T Hanakawa**, R Osu: Brain structure constraints a cost for optimization in muscle force distribution problem. Sfn2013, 2013.11.10, San Diego Convention Center, CA, USA.
 - 8) C Hosoda, K Tanaka, M Tatekawa, M Honda, R Osu,

T Hanakawa: Neural substrate of making it through the goal. SfN2013, 2013.11.10, San Diego Convention Center, CA, USA.

- 9) H Kurashige, Y Isogaya, K Amemiya, Y Moricguchi, T Hanakawa, Y Otaka, R Osu: Interregional comparison of commonality and individuality in anatomical connectivity across subjects. SfN2013, 013.11.10, San Diego Convention Center, CA, USA.
- 10) Hosoda C and Hanakawa T: Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. Society for the Neurobiology of Language. 2013.11.7, San Diego Westin Hotel
- 11) **花川 隆**: 多次元イメージングによる脳可塑性研究. 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会. Expert lecture. 2013.11.7、高知県立県民文化ホール.
- 12) Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, Hanakawa T: Frontal pole structure predicts determination to succeed. Adolescent brain & mind and self-regulation, 2013.10.27, University of Tokyo
- 13) 古澤 嘉彦、藍原 由紀、岩田 泰幸、田港 朝也、向井 洋平、武井 智彦、坂本 崇、**花川 隆**、村田 美穂: パーキンソン病の腰曲り評価における受動的立位試験の有用性. 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2013.10.10, 東京・京王プラザホテル

G. 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。