

- 英長、梅田知美、大井一高、橋本亮太、武田雅俊、橋本均、自閉症の疾患特異的候補遺伝子の機能的スクリーニング系の確立、第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、11.20-22(22), 2014. 口演
- 24) 橋本亮太、一般演題(口述発表)ゲノム・死後脳・その他、第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、11.20-22(22), 2014. 座長
- 25) 橋本亮太、精神疾患の中間表現型研究(Intermediate phenotype studies in psychiatric disorders)、日本神経精神薬理学会第三回学術奨励賞受賞記念講演、名古屋、11.21, 2014. 講演
- 26) 中澤敬信、橋本亮太、永安一樹、安田由華、山森英長、梅田知美、藤本美智子、大井一高、石川充、赤松和土、岡野栄之、武田雅俊、橋本均、iPS細胞関連技術を用いた統合失調症研究、第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会の合同シンポジウム1「iPS細胞を用いた精神疾患の分子病態研究の現状と展望」名古屋、11.20-22(21), 2014. 口演
- 27) 橋本亮太、合同シンポジウム1「iPS細胞を用いた精神疾患の分子病態研究の現状と展望」、第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会、名古屋、11.20-22(21), 2014. 座長
- 28) 橋本亮太、池田匡志、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、Dickinson D、Aleksic B.、岩瀬真生、数井裕光、尾崎紀夫、Weinberger DR、岩田仲生、武田雅俊、Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia (統合失調症の認知機能障害の全ゲノム関連解析)、第59回日本人類遺伝学会 第21回日本遺伝子診療学会合同大会、東京、11.19-22(20), 2014 ポスター
- 29) 森原剛史、佐藤真広、角田達彦、山口由美、赤津裕康、橋本亮太、紙野晃人、武田雅俊、疾患感受性のマウス系統間差をトランスクリプトーム解析:アルツハイマー病のA β 蓄積量を規定する遺伝子KLC1Eの同定、第59回日本人類遺伝学会第21回日本遺伝子診療学会合同大会、東京、11.19-22(20), 2014 口頭
- 30) 橋本亮太、住吉チカ、藤野陽生、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、井村修、住吉太幹、武田雅俊、統合失調症患者の認知機能障害の簡易測定法の開発、第14回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014.(講演)
- 31) 藤野陽生、橋本亮太、住吉チカ、住吉太幹、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、武田雅俊、井村修、統合失調症患者の社会機能に影響する要因、第14回精神疾患と認知機能研究会、東京、11.8, 2014.(口演)
- 32) 三木健司、橋本亮太、史賢林、行岡正雄、TKA術後遷延疼痛の実際 米国でのオピオイドの蔓延(Opioid therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty) 第42回日本関節病学会 シンポジウム11「関節手術後の疼痛対策」、東京、11.6-7(7), 2014 シンポジスト・座長 招待講演
- 33) 西澤大輔、笠井慎也、佐藤直美、谷岡書彦、長島誠、氏家寛、橋本亮太、田中雅嗣、梶村春彦、池田和隆、ゲノムワイド関連解析によるオレキシン2受容体遺伝子多型Val1308Ileとニコチン依存との関連の同定 平成26年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、横浜、10.3-4(3), 2014 口頭
- 34) 橋本亮太、山森英長、梅田知美、藤本美智子、安田由華、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来サンプルを用いた統合失調症の病態解明研究、第11回NDDC-JSG会議、大阪、10.7, 2014 口演
- 35) 橋本亮太、神経化学が読み解く精神疾患の病態メカニズム、第7回(2014年)神経化学の若手研究者育成セミナー、奈良、9.29-10.1(29), 2014. 口演
- 36) 橋本亮太、安田由華、山森英長、大井一高、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、イントロダクション(Introduction)、生物精神・神経化学合同シンポジウム テーマ:朝から生討論:我が国の発達障害研究はトランスレーショナルとなりうるか? 臨床精神 vs 神経化学、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. 口演
- 37) 橋本亮太、大井一高、山森英長、安田由華、藤本美智子、梅田知美、武田雅俊、ビッグサイエンスに対する挑戦:スモールサイエンスと基礎研究の融合(The challenge to big science: fusion of small science and basic research) シンポジウ

- ム2「多施設共同研究の意義と日本における現状：欧米に勝つための戦略とは？」第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014.
- 38) 齋藤 竹生、池田匡志、近藤健治、岡久祐子、菱本明豊、大沼徹、廣瀬雄一、橋本亮太、尾崎紀夫、岩田仲生、ラモトリギン誘発皮疹に関する薬理遺伝学的研究、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29-1), 2014. 各賞受賞者ポスター
- 39) 近藤健治、橋本亮太、池田匡志、高橋秀俊、山森英長、岸太郎、安田由華、島崎愛夕、藤本美智子、大井一高、齋藤竹生、武田雅俊、岩田仲生、プレパルス抑制関連遺伝子の探索、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 40) 安田由華、橋本亮太、中江文、康紅玲、大井一高、山森英長、藤本美智子、萩平哲、武田雅俊、自閉症スペクトラム症における感覚過敏についての研究 (Sensory profile in subjects with autism spectrum disorders) 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 41) 藤本美智子、橋本亮太、三浦健一郎、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岩瀬真生、武田雅俊、統合失調症の生物学的マーカーとしての眼球運動スコアの開発、An integrated eye movement score for biological marker of schizophrenia 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(30), 2014. ポスター
- 42) 山森英長、橋本亮太、石間環、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、伊藤彰、橋本謙二、武田雅俊、複数のバイオマーカーを用いた気分障害と統合失調症の補助診断方法確立の検討 (Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders and schizophrenia) 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(1), 2014. ポスター
- 43) 布川綾子、渡部雄一郎、飯嶋良味、江川純、金子尚史、澁谷雅子、有波忠雄、氏家寛、稲田俊也、岩田仲生、栃木衛、功刀浩、糸川昌成、尾崎紀夫、橋本亮太、染矢俊幸、TPH2 遺伝子と日本人統合失調症との2段階関連解析、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(29), 2014. ポスター
- 44) 江川純、飯嶋良味、渡部雄一郎、布川綾子、金子尚史、有波忠雄、氏家寛、稲田俊也、岩田仲生、功刀浩、糸川昌成、佐々木司、尾崎紀夫、橋本亮太、澁谷雅子、井桁裕文、染矢俊幸、マイクロRNA30E 遺伝子の稀な変異と統合失調症との関連、第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会合同年会、奈良、9.29-10.1(1), 2014. ポスター
- 45) 橋本亮太、精神疾患とその偏見への挑戦：こころの扉を開き克服するまで、新適塾「脳はおもしろい」第6回会合、大阪、9.17, 2014. 講演
- 46) 中澤敬信、橋本亮太、橋本均、細胞内タンパク質輸送と統合失調症、生体機能と創薬シンポジウム2014、大阪、8.28-29(28), 2014. ポスター
- 47) 橋本亮太、精神疾患分野から-多施設共同研究による倫理的問題点-、ヒトゲノム解析研究倫理審査を考える会、東京、8.3, 2014. 講演
- 48) 安田由華、橋本亮太、大井一高、山森英長、梅田知美、藤本美智子、武田雅俊、孤発性自閉症スペクトラム障害のトリオにおけるエクソーム解析による de novo 変異の同定、新学術領域研究「脳疾患のゲノム情報」第三回研究班会議、東京、7.20, 2014. 口頭
- 49) 三木健司、史賢林、橋本亮太、林淳一朗、行岡正雄、小島崇宏、裁判におけるCRPS症例の診断書からみた妥当性、第12回整形外科痛みを語る会、福岡、6.28-29, 2014. 招待講演
- 50) 橋本亮太、山森英長、藤本美智子、安田由華、大井一高、梅田知美、武田雅俊、治療抵抗性統合失調症への果てしなき挑戦：治療のゴールはどこにあるのか？第110回日本精神神経学会学術総会、横浜、6.26-28(27), 2014. 口演
- 51) 山森英長、橋本亮太、藤本美智子、安田由華、大井一高、福本素由己、武田雅俊、阪大病院でのクロザピンの使用経験と有用性、第17回和風会精神医学研究会、大阪 6.8, 2014. 口頭
- 52) 橋本亮太、座長、ワークショップこれからの統合失調症治療を考える、大阪、6.7, 2014
- 53) 橋本亮太、精神疾患のバイオマーカー研究ーDSM-5への挑戦ー、北里大学精神科教室拡大研究会、4.17, 2014. 招待講演

- | | |
|-------------------------|--------|
| G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む） | 該当なし。 |
| 1. 特許取得 | 3. その他 |
| 該当なし。 | 該当なし。 |
| 2. 実用新案登録 | |

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：安静時 fMRI を用いた診断アルゴリズム作成

研究分担者 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

研究要旨

脳の非侵襲的計測法である機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) は、精神疾患のバイオマーカー候補として注目されている。本研究では安静時に撮像された fMRI の時系列データを元に、各脳領域間の活動の相関マトリクスを作成した。さらに得られたマトリクスのパターン解析により、患者と健常者を効果的に判別する手法を開発することが目的である。このために行列計算ソフトウェアである、Matlab に導入されている Support Vector Machine を用いた判別方法を考案した。同一スキャナーで収集したデータから、性別と年齢をマッチさせた気分障害群 10 名、統合失調症群 10 名、健常者 10 名の安静時 fMRI データを用いて 2 群の判別を行った。その結果では、気分障害群と健常群では 95% の精度 (感度 90%、特異度 100%) を示した。また統合失調症群と健常群では 100% の精度 (感度 100%、特異度 100%) を示した。本研究結果は高精度が得られたものの、データ数が少なく予備的な結果である。今後は他施設におけるデータを含めて数を増やし、特徴選択方法の改善や工夫を行う予定である。

A. 研究目的

未だ正確な診断方法のないうつ病、自閉症、統合失調症など精神疾患の非侵襲的な診断技術の確立は、精神医学のみならず脳科学全体の悲願である。本研究の目的は、気分障害の脳画像データベースを用いて、効果的な診断補助方法を開発することである。効果的とは脳画像データを元に、高い精度で患者と健常者を分類することを意味している。またこの他にも、気分障害と統合失調症の判別や、後の治療効果の治療初期から判断できるような手法を確立することも含まれている。

このために安静時 fMRI データを用い、脳内の 90 か所の領域から得られた脳活動の時系列データを解析した。90 個の時系列データの領域間相関係数をマトリクスとして表示し、そのパターン解析を通じて患者群と健常群を高い精度で判別することを目指した。一般的に 2 群の判別には、機械学習理論を元にしたサポート・ベクター・マシン (support vector machine: SVM) などが多く利用されている。本研究においても、科学行列計算ソフトである Matlab (Mathworks: [works.co.jp\) を用いた SVM 解析を行った。今回の報告では SVM を用いて 2 群の判別を行うための、fMRI データ処理手順と名古屋大学で取得したデータを利用した予備的解析結果について述べる。](http://www.math</p></div><div data-bbox=)

B. 研究方法

被験者は性別と年齢をマッチさせた気分障害 (MD) 群、統合失調症 (SCH) 群、健常 (CTL) 群、それぞれ 10 名である (表 1)。患者群は全例服薬中である。

表 1 各群の数、性別、年齢

臨床診断	数	性別 (M/F)	平均年齢 (SD)
気分障害 (MD)	10	2/8	37.9 (4.3)
統合失調症 (SCH)	10	2/8	36.9 (4.5)
健常者 (CTL)	10	2/8	36.7 (9.7)

それぞれの被験者において、Echo Planar Image (EPI) 法で撮像した機能的脳画像を研究に用いた。撮像は名古屋大学脳とこころの研究センターに導入されている Siemens Verio 3T を用いて、TR=2.5s で 198 volumes を取得した。被験者は課題を行わず、スキャンの間はただ安静にしているように指示された。なお本研究課題は名古屋大学医学部倫理委員会に承認されており、被験者には書面による説明と同意を得たうえで行われた。

各被験者の時系列脳画像データを Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) により標準脳空間に位置合わせし、形の異なるすべての被験者の脳画像を同一空間で処理した。さらにバンドパスフィルター (0.01–0.08Hz) などの処理を行ったうえで、時系列データを標準化された脳領域テンプレート (Automated anatomical labeling: AAL) に基づいて 90 個の領域に区分した。

領域内ボクセルの信号値の平均を取り、各被験者において 90 個の脳領域の時系列データを得た。これらの処理は Data Processing Assistant for Resting - State fMRI (DPARSF: <http://rfmri.org/>) を用いて行った。次に 90 個の数値に関して互いの相関係数 (Pearson's correlation coefficient) を計算し、さらにこれを標準化 (Fisher's Z transformation) した。得られた結果を 90 × 90 の脳領域間相関マトリクスとしてグラフ化したものが次に示されている。

図 1. 気分障害群の平均相関マトリクス

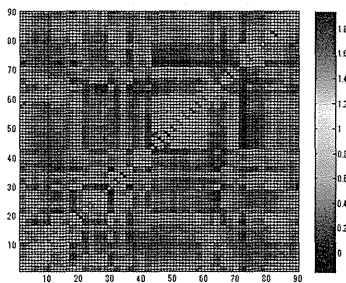


図 2. 統合失調症群の平均相関マトリクス

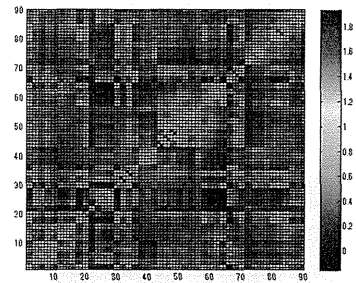


図 3. 健常群の平均相関マトリクス

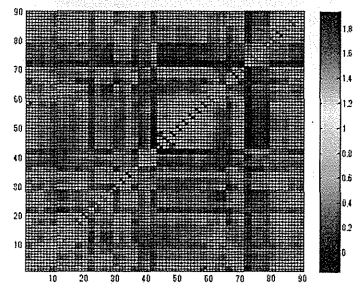


図 1～3 : 90 × 90 のマトリクスの縦と横は、それぞれ AAL における 90 の脳領域を示している。対角線のデータは同部位の相関 ($r = 1$) であり、計算からは除いた。対角線の上下半分のデータは相同である。対角線から上半分のデータ (4005 個) を用いて解析を行った。カラースケールは相関係数 (Z 値) を示し、3 群いずれも同じである。

この相関マトリクス内のすべてのデータを用いることは計算量からも非効率的であり、得られた判別結果も芳しくなかった。そのため相関マトリクスから、どのデータを抽出するか (feature selection, 特徴選択) が大きな問題であった。そこで 2 群間の差を見ながら、判別結果が最大になる値を探した。

図 4. 健常群と気分障害群の差分

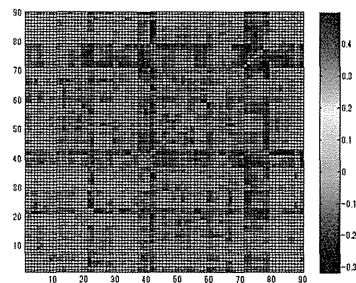


図4に見られるように気分障害群は、健常群よりも領域間相関が高い領域（青で示される）が認められる。

図5. 健常群と統合失調症群の差分

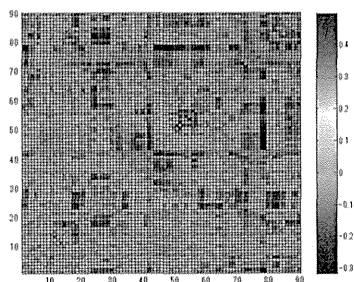


図5に見られるように統合失調症群は、健常群よりも領域間相関が低い領域（赤で示される）が多い。

図6. 気分障害群と統合失調症群の差分

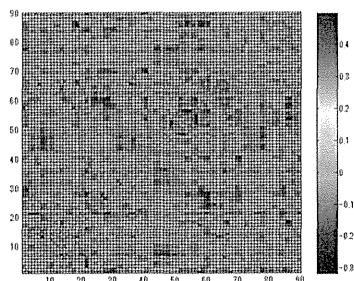


図6に見られるように統合失調症群は気分障害群よりも領域間相関が低い領域（赤で示される）が多い。

各群の比較（CTL 対 MD、CTL 対 SCH、MD 対 SCH の3種類）において、群間差の効果量の絶対値を基準に、その値を0から2まで変化させた（上限は比較する群により異なる）。各効果量を閾値としてそれを上回る領域間相関を抽出し、その数値を用いてSVM（C parameter = 1に固定）による判別を行った。閾値を変える過程で、最も判別率が高くなる効果量を決定した。

Matlab Toolbox を用いた SVM 解析ソフトウェアの開発はメディカルトライシステム社との共同で行った。機能概要を簡略に述べると相関マトリクスによって表現されるデータを健常群と患者群の2グループとして

入力し、SVM を用いた判別方法により、Leave-one-out Cross Validation (LOOCV) および Permutation Test を行う。判別方法としてグループ判別に使うアルゴリズムを選択する（今回は SVM のみ対応するが、将来的には他のアルゴリズムも採用する）。解析ボタンを押すことで、基準データおよび疾患データをもとに SVM と LOOCV を実行する。実行後に正解率が表示される。

Permutation Test の際のランダム試行回数を指定すると、LOOCV の設定をもとに Permutation を実行する。実行後、LOOCV にて算出された正解率に対する、Permutation Test の結果が表示される。

C. 研究結果

今回行った2群の判別で最も精度が高い結果は、以下のとおりである。

表2 気分障害群と健常群の判別結果

		判別結果	
		患者	健常者
臨床診断	気分障害	9	1
	健常	0	10

数字は人数

気分障害の診断精度：

感度=90%、特異度=100%、精度=95%
（効果量 0.9、特徴量 80 における結果）

表3 統合失調症群と健常群の判別結果

		判別結果	
		患者	健常者
臨床診断	統合失調症	10	0
	健常	0	10

数字は人数

統合失調症の診断精度：

感度=100%、特異度=100%、精度=100%
（効果量 2.0、特徴量 8 における結果）

表4 気分障害群と統合失調症群の判別結果

		判別結果	
		気分障害	統合失調症
臨床診断	気分障害	9	1
	統合失調症	1	9

数字は人数

気分障害と統合失調症の判別精度：

感度=90%、特異度=90%、精度=90%

(効果量 1.7、特徴量 7 における結果)

D. 考察

今回の解析では患者群と健常群の比較で差の効果量を計算し、その大きさによって特徴選択を行った。判別精度は 2 群間の差の効果量に伴って変化しており、効果量=0 (マトリクスの全部の数値を SVM で判別する) では精度は 60% (CTL 対 MD)、65% (CTL 対 SCH)、70% (MD 対 SCH) であった。従って何らかの形で特徴選択を行い、SVM に代入する特徴量を減らすことが判別精度を良くすることにつながる。本研究では単純に 2 群の差の効果量を用いたが、それ以外にも SVM の判別重み付け値などによる特徴選択が有効と考えられる。

本研究では SVM を用いて高い精度が得られたが、各群の被験者数が極めて少ないことが問題点である。各群 10 例という数は、同一スキャナーで、性別と年齢をマッチさせたためである。これにより実験環境や性別・年齢の影響を排除した解析を行うことを最大の目的とした。従って今後は被験者数を増やすとともに、異なった実験環境・施設でのデータ解析を行う必要がある。

最大の判別精度を示す脳領域間相関を同定

し、それを視覚化することで精神疾患の病態を探る一助となる可能性がある。従来は脳賦活や体積の差という形で発表されてきた脳画像研究が、今後は最大判別率を示す脳領域間結合を探る手法に変化する可能性があるだろう。最も効果的なマトリクスを探し、その背景にある脳生理学的変化を明らかにすることが将来的な目的である。これにより脳領域間の相関マトリクスを精神疾患のバイオマーカーとして実用化することを目指したい。

E. 結論

安静時 fMRI による脳領域間相関マトリクスを用い、SVM による 2 群の判別を行った。その結果として、気分障害群と健常群は 95% の精度で、統合失調症群と健常群は 100% の精度で判別が可能であった。本研究はまだデータ数が少なく、予備的な結果である。今後は被験者数を増やし、多施設のデータを加えた解析を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Iidaka T, Resting state functional magnetic resonance imaging and neural network classified autism and control. CORTEX 63:55-67, 2015

2. 学会発表 なし

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。

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 (rsfMRI)] 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。今回同一ベンダーの MRI 装置を用いて、異なる研究サイトの異なる撮像条件から得られた健常被験者と気分障害患者の rsfMRI データから判別機を作成した。現在のところ、単一施設データでは 80% を超える高い精度を示すものの、複数施設のデータを混在させて学習させた場合には、精度・汎化精度ともに 60-70% の成績に留まっている。本研究班によるプロトコル統一、データベース蓄積、解析法のさらなる洗練によって、条件に影響されにくい頑強なバイオマーカーの作成が期待される

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。医療機関を受診する気分障害患者は 95.8 万人に上り、これは日本の全人口の約 7% にあたる。この患者数の増加に対して、適切な対応が急務であるが、そもそも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 : rsfMRI) 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。本年度は、同一メーカーの MRI 装置を用いているが、異なる施設において異なるプロトコルを用いて撮像されたデータを用いて、rsfMRI による気分障害患者と健常者の判別性能をテストした。

B. 研究方法

大阪大学または東京大学で、GE 社製の 3 テスラ MRI を用いて撮像されたデータを解析した。被験者は、大阪大学で検査された健常者 20 人（女性 14 人、平均年齢 44±14 歳）、気分障害群が 10 人（女性 7 人、平均年齢 42±14 歳）、東京大学で検査された健常者 36 人（女性 16 人、平均年齢 21±1 歳）、気分障害群が 23 人（女性 9 人、平均年齢 38±10 歳）であった。東京大学データは本研究班で採用した TR=2500 ms、ボクセルサイズ 3.3 x 3.3 x 3.2 (0.8 mm gap)、10 分間の開眼条件の rsfMRI 撮像であったのに対し、大阪大学データはプロトコル統一前の TR=2000 ms、閉眼条件の 5 分間 rsfMRI 撮像であった。

(倫理面への配慮)

各施設の倫理審査委員会において承認を受けた

研究プロトコルに基づき、書面による説明と同意のもと取得された画像データを匿名化した状態で受け取り、NCNP で解析を行った。

解析は、Matlab®を利用した解析ツールであるSPM と CONN toolbox、R を用いておこなった。

画像の下処理として、頭の動き補正、スライス撮像タイミング補正、T1 強調解剖画像との位置合わせ、灰白質・白質・脳脊髄液への分解、空間的標準化、ガウシアンフィルターによる空間的平滑化を行った。また、本解析では MD 群と HC 群の判別に用いる rsfcMRI データには全脳（全ボクセル）のデータを用いず、過去の研究に基づき、疾患群の特徴を示す脳領域に関心領域を設定した。関心領域セットとして、2010 年以降の安静状態の脳活動の論文（rsfcMRI とポジトロン断層法を用いた研究による）のメタ分析において、うつ病罹患群と健常者群で差異が見られた計 24 箇所を用いた。まず関心領域セットに含まれる領域の信号の平均値を全脳の rsfcMRI データから抽出して FC を計算した。この際、関心領域セット内でそれぞれの被験者の灰白質に相当するボクセルの rsfcMRI データから、白質・CSF・体動に由来している信号を除いた上で、0.08-0.1Hz の低周波成分を抽出し、機能結合指標（FC）として単相関係数を計算した。単相関係数以外にも、偏相関係数、最大遅れ相関係数を用いた検討を行ったが、今回は単相関係数のみの結果を報告する。さらに FC に対して、被験者（サンプル数）にたいして特徴量が多いという特徴量過多による精度低下を避けるため、次元削減を行った。本解析では、Craddock(2009) と同様に、群間の事前 t 検定 ($p < 0.05$) による特徴量の次元削減を採用した。その後、採用された特徴量を用いて、線形サポートベクターマシン (support vector machine; SVM) を用いた判別器を作成した。汎化精度を検討するために、両大学データを合わせた被験者データ (MD 群 33 名, HC 群 56 名) のうち、ブートストラップ法 (300 回リサンプリング) を用いて 20% の被験者をテスト用データ、残り 80% を学習用データに分けた。学習データの判別成績を精度、テストデータの判別精度を汎化精度として評価を行った。汎化精度は正解率、精度は LOOCV により算出した。

C. 研究結果

精度・汎化精度は、ブートストラップ法に基づき 300 回判別器を作成したものの平均値を用いて評価した。

結果を以下の表に示す。*は二項検定の結果、p 値が 0.05 以下であったことを示す。なお、詳細は割愛するが、施設の情報判別器の入力として追加することで汎化性能の向上が認められた。

	次元削減なし		次元削減あり	
	精度	汎化精度	精度	汎化精度
ピアソン相関	59.3%	61.7%	70.2%	71.7%*

D. 考察

本研究で使用した画像は、複数の施設の 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。学習データに複数サイトのデータを用いたときに判別精度が下がることは、Nielsen ら (2013) も述べており、今回の結果はこの知見を支持するものであった。単一サイトを用いた場合は、そのサイトのデータに特化して判別器が過学習を起こしているために一見成績が良いと考えられる。また、施設を特徴量として追加した場合に判別器の精度が向上する傾向にあった。現在、研究班内で撮像プロトコルの統一を進めており、異なる施設・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。統一 rsfcMRI プロトコルにより判別成績が向上することが期待される。

E. 結論

今回、異なる撮像条件から得られた rsfcMRI による気分障害患者と健常被験者の判別を試みた。まだ性能は十分と言えないが、本研究によるプロトコル統一と解析法のさらなる洗練によって判別成績の向上が期待される。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、本内容は、東京大学医学部附属病院精神神経科（笠井清登教授）、大阪大学医学系研究科精神医学教室（橋本亮太准教授）、及び国立精神・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（緒方洋輔、岡右里恵、花川隆）の共同研究として行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hanakawa T and Hosoda C: Functions of the cortico-basal ganglia circuits for spoken language may extend beyond emotional-affective modulation in adults.

Behav Brain Sci 37(6), 555-556, 2014

細田千尋、花川 隆：言語能力の向上・減退と脳可塑性の検討 —多次元イメージング法を用いた脳可塑性の可視化— 精神科 25(2): 192-195, 2014.

星野 英紀、花川 隆：MRI. Clinical Neuroscience 32(7): 783-785, 2014.

2. 学会発表

花川 隆：統合イメージングを用いた脳ネットワーク機能解剖の解明. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会シンポジウム、2014年11月20日、福岡国際会議場

花川 隆：rsfMRI の撮像方法と質評価. 第五回脳表現型の分子メカニズム研究会、平成26年12月6日(土)、コンベンションルーム AP 品川、東京.

岡 右里恵、緒方 洋輔、福永 雅喜、橋本 亮太、花川 隆：Resting-state functional connectivity MRI を用いた気分障害患者と健常者の判別精度に対する手法の影響の検討. 平成26年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、平成26年12月12日、ホテル東京ガーデンパレス

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運動表現のマルチボクセルパターンについての検討. 電気情報通信学会信越支部大会、平成26年10月4日(土)、

信州大学 長野(工学)キャンパス

細田 千尋、花川 隆、本田 学、岡ノ谷 一夫、大須 理英子：脱三日坊主：基底核—前頭極の機能・解剖的結合を強化する学習法. 平成26年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、平成26年12月12日、ホテル東京ガーデンパレス

Ogata Y and Hanakawa T: Neural mechanisms underlying changes in preference for visual motor stimuli after exposure with imitation and observation. Neuroscience2014, November 17, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA.

Hosoda C, Okanoya K, Honda M, Osu R, Hanakawa T: Dynamic neural network reorganization associated with improvement of prospective metacognition. Neuroscience2014, November 15, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA.

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。

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：気分障害補助診断法としての MRI についての
NIRS をモデルとした実用化システム開発研究

研究分担者 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

研究要旨

精神疾患の診断と治療についての臨床検査として MRI 検査を利用可能にしていくために、実用化について先行している近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS) をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。2009 年に承認された先進医療の実績にもとづいて、うつ病を対象とした「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査が、2014 年より保険収載となり、精神疾患のための臨床検査実用化の第一歩となった。

A. 研究目的

精神疾患の診断と治療についての臨床検査として MRI 検査を利用可能にしていくためには、精神疾患についての臨床検査を確立したモデルを参考にした取り組みが有用と考えられる。そこで、実用化について先行している近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS) をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。

NIRS 検査は 2002 年 4 月より保険収載されており（検査項目：D236-2 光トポグラフィー 670 点）、「言語野関連病変（側頭葉腫瘍等）又は正中病変における脳外科手術に当たり言語優位半球を同定する必要がある場合」「難治性てんかんの外科的手術に当たりてんかん焦点計測を目的に行われた場合」が適用となっている。

精神疾患については、2009 年 4 月に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の

鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた。うつ状態の鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたもので、大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の臨床的な診断について、確認したり、見逃しに気付いたり、患者への説明の際に、補助として利用することができる。

このように先進医療として認められ 25 施設で実施されてきた精神疾患の NIRS についてさらに実用化を図り、MRI 検査実用化のモデルとすることを目的とした。

B. 研究方法と C. 研究結果

(1) 多施設共同研究の実施と論文発表

先進医療と同じ検査法を用いた多施設共同研究を行い、その結果を論文として発表した (Takizawa R *et al.*: Neuroimaging-

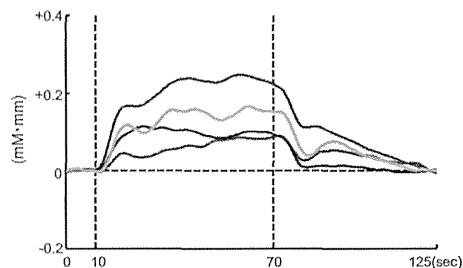
aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507)。

全国 7 施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者 673 名と健常者 1007 名を対象に、計測装置・課題・データ解析法を共通にして検討したものである。患者群のうちうつ状態を示している場合について、うつ病と双極性障害・統合失調症を判定できる基準を 1 施設のデータにもとづいて定め、その基準にもとづいて他の 6 施設のデータをどの程度正しく判別できるかを検討した。

個人ごとに前頭部 11 チャンネルの平均波形を求め、そのうち酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) の平均波形について重心値を算出した。重心値とは、課題開始前～課題終了後の区間における [oxy-Hb] 増加の時間軸上の中心位置である。この重心値が言語流暢性課題 60 秒区間のうちの 44 秒より前にあればうつ病、44 秒より後ろにあれば双極性障害・統合失調症という基準にもとづくと、うつ病の 74.6%、双極性障害・統合失調症の 85.5% のデータを正しく分類できた。

この結果については、いくつか前提がある。第一は、対象となった患者についての前提で、DSM-IV-R にもとづく診断が確実なことを条件としたため、綿密な診察を行っても診断が難しい患者は含まれていなかった。また、一定の年齢の範囲である程度のうつ状態にある方を対象としたので、高齢者やごく軽症の患者は除外した。さらに測定がうまくできなかったデータも除外した。その結果、最終的な結果は 185 名 (双極性障害 45 名、うつ病 74 名、統合失調症 66 名) の方について

て得られたものであった。



第二は、診断の仕方についての前提で、うつ状態にある「双極性障害または統合失調症」と「うつ病」の比較が中心で、双極性障害と統合失調症、あるいは精神疾患と健常者という比較は補助的なものであった。第三は、結果に影響を与える可能性のある要因についての前提で、多くの対象者が向精神薬を服用していたので、服薬の影響を考慮する必要がある。また、測定にあたって皮膚の血流の影響は検討しなかった。

これら 3 つの前提については、付録のなかで予備的な解析の結果を示してあるが、結果の意味を考えるうえで念頭に置く必要がある。

(2) 保険収載

上記の結果などをもとに、精神疾患についての光トポグラフィ検査は 2014 年 4 月より保険収載となった。

① 保険収載項目

D236-2 光トポグラフィ

2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの

イ. 地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力等を行っている精神保健指定医による場合 400 点

ロ. イ以外の場合 200 点

②保険請求要件

ア. 抑うつ症状を有している場合であって、下記の(イ)から(ハ)を全て満たす患者に実施し、当該保険医療機関内に配置されている精神保健指定医が鑑別診断の補助に使用した場合に、1回に限り算定できる。また、下記の(イ)から(ハ)を全て満たしており、かつ、症状の変化等により、再度鑑別が必要である場合であって、前回の当該検査から1年以上経過している場合は、1回に限り算定できる。

(イ) 当該保険医療機関内に配置されている神経内科医又は脳神経外科医により器質的疾患が除外されていること。

(ロ) うつ病として治療を行っている患者であって、治療抵抗性であること、統合失調症・双極性障害が疑われる症状を呈すること等により、うつ病と統合失調症又は双極性障害との鑑別が必要な患者であること。

(ハ) 近赤外光等により、血液中のヘモグロビンの相対的な濃度、濃度変化等を測定するものとして薬事法上の承認又は認証を得ている医療機器であって、10チャンネル以上の多チャンネルにより脳血液量変化を計測可能な機器を使用すること。

イ. 当該検査が必要な理由及び前回の実施日(該当する患者に限る。)を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

(3)光トポグラフィー講習会の開催

こうして確立した検査法や解析法について、NCNP 開催の光トポグラフィー講

習会を分担し、講習会の到達目標 30 項目を定めた。光トポグラフィー検査を理解している 6 項目、光トポグラフィー検査が実施できる 6 項目、光トポグラフィー検査のデータを判断できる 9 項目、光トポグラフィー検査の診療での利用の留意点を理解している 9 項目である。

1. 光トポグラフィー検査を理解している

- 1.1. 保険収載の検査であることを理解している
 - 1.1.1. 適応・施設基準を理解している
 - 1.1.2. 「鑑別診断補助」の意義を十分理解している
 - 1.1.3. 精神疾患への応用の現状を理解している
- 1.2. 光トポグラフィー検査の原理の基本を理解している
 - 1.2.1. NIRS の長所と短所を理解している
 - 1.2.2. 原理的な制約を理解している
 - 1.2.3. 生体計測における位置づけを理解している

2. 光トポグラフィー検査が実施できる

- 2.1. 光トポグラフィー検査の装置を操作できる
 - 2.1.1. プローブを正しく装着し、装着具合を確認し、修正できる
 - 2.1.2. ノイズやアーチファクトを同定し、低減の対策ができる
 - 2.1.3. 検査に必要な一連の操作ができる
- 2.2. 保険適応の検査を実施できる
 - 2.2.1. 検査全体の流れを理解している
 - 2.2.2. 検査法と注意点を被検者にわかりやすく説明できる
 - 2.2.3. 一人で一連の検査が実施できる

3. 光トポグラフィー検査のデータを判断できる

- 3.1. データのさまざまな表示法を理解している
 - 3.1.1. スムージング処理を理解している
 - 3.1.2. ベースライン補正を理解している
 - 3.1.3. 平均波形表示を理解している
- 3.2. ノイズやアーチファクトを判断できる
 - 3.2.1. ノイズやアーチファクトの可能性に気づける

- 3.2.2. ノイズやアーチファクトを
検討する方法を理解している
- 3.2.3. ノイズやアーチファクトの
混じるデータを除外できる
- 3.3. データ判定の流れを理解している
 - 3.3.1. 多施設論文のデータ判定を理解し
実施できる
 - 3.3.2. アルゴリズムを視察によって補う
方法を理解し実施できる
 - 3.3.3. データ判定の意味を正しく
理解している
- 4. 光トポグラフィー検査の診療での
利用の留意点を理解している
 - 4.1. 検査を受ける患者への配慮を
理解している
 - 4.1.1. 検査希望患者の背景や頻度の多い
誤解を理解している
 - 4.1.2. 「鑑別診断補助」の意味を誤解なく
患者に説明できる
 - 4.1.3. データ判定の意味を誤解が
ないように患者に説明できる
 - 4.2. 検査の記録についての配慮を
理解している
 - 4.2.1. 検査の記録の必要性や書類を
理解している
 - 4.2.2. 検査記録の記載における
注意すべき点を理解し実行できる
 - 4.2.3. 検査記録が想定外に用いられる
可能性を理解している
 - 4.3. 光トポグラフィー検査が精神医療に
もたらすものを理解できる
 - 4.3.1. 医療における臨床検査の位置づけを
一般的に理解している
 - 4.3.2. 患者・家族の検査の受け取めを
理解している
 - 4.3.3. 今後の発展方向性や他の検査の
将来について見通しをもつ

(4)学会誌への総説執筆

日本医師会の学会誌である日本医師会雑誌よりの依頼を受けて、解説「光トポグラフィー検査を用いた精神疾患診断」を執筆した（日本医師会雑誌 143:1020-1, 2014）。また、日本精神神経学会の邦文学会誌である精神神経学雑誌よりの依頼を

受けて、保険診療としての NIRS についての総説『「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査—精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義」を執筆した（精神経誌 117:79-93, 2015）。

そこでは、検査の実際や有用性だけでなく、挙げられている問題点について詳述するよう努めた。具体的には、(1)光トポグラフィー検査という方法論についての問題点（①光路長の影響、②赤血球凝集の影響、③皮膚血流の影響、）、(2)エビデンスの蓄積やメカニズムの解明が十分でないとする学問的な問題点、(3)検査結果が一人歩きする危惧や現在の疾患概念が脳画像に対応しうるかという医療の視点からの問題点である。

D. 結論

2009 年に承認された先進医療の実績にもとづいて、うつ病を対象とした「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査が、2014 年より保険収載となり、精神疾患のための臨床検査実用化の第一歩となった。

「自然な状態の被検者の大脳皮質機能を、非侵襲的で簡便に全体として、時間経過に沿って捉える検査」という NIRS の特徴を生かして、精神疾患における前頭葉機能の特徴を捉え、うつ病と臨床診断されている場合に双極性障害や統合失調症である可能性を示唆する検査として承認された、精神疾患のための臨床検査の第一歩となった。精神疾患の研究において用いられるさまざまなバイオマーカーを実用化することで当事者中心の精神

医療を推進する最初の試みとして、「鑑別診断補助」という位置づけを十分に理解した適正な普及が求められる。

E 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- 1) Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, **Fukuda M** (in press) Relationship of γ -aminobutyric acid and glutamate + glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge gambling task. *NeuroImage*, in press.
- 2) Kasai K, **Fukuda M**, Yahata N, Morita K, Fujii N (2015) The future of real-world neuroscience: imaging techniques to assess active brains in social environments. *Neurosci Res* 90:65-71.
- 3) Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R, Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, **Fukuda M**, Kasai K, Koizumi H, Kiguchi M (2015) Concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multidistance optodes. *Neurophotonics* 2:015003.
- 4) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, **Fukuda M** (2014) Near-infrared spectroscopic study of frontopolar activation during face-to-face conversation in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 57:74-83.
- 5) Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, **Fukuda M**, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex

during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050].

- 6) 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]

【邦文雑誌】

- 1) **福田正人** (2015) 「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査—精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義. *精神経誌* 117:79-93.
- 2) **福田正人**, 武井雄一, 青山義之, 櫻井敬子, 須田真史 (2014) 光トポグラフィーの基礎と理論. *精神科* 25:243-249.
- 3) 滝沢龍, **福田正人** (2014) うつ症状の鑑別診断補助としての光トポグラフィー検査の有用性. *精神科* 25:250-256.

【書籍】

- 1) **福田正人** (2015) 近赤外分光法. 『南山堂 医学大辞典 第20版』, 南山堂, 東京, p.591.
- 2) **福田正人** [監修], 笠井清登・鈴木道雄・三村将・村井俊哉 [編集] (2014) 『精神疾患の脳画像ケースカンファレンス—診断と治療へのアプローチ』, 中山書店, 東京, pp.348
- 3) **福田正人**, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 櫻井敬子, 成田耕介 (2014) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) から見た双極性障害. In : Bipolar Disorder 研究会『Bipolar Disorder 12』, アルタ出

版, 東京, pp.131-143.

2. 学会発表

【国際学会】

- 1) Ono H, Imai H, Miyawaki S, Miyata S, Nakatomi H, Mikuni M, **Fukuda M**, Saito N : Development of the rat depression model related to selective white matter injury: Possible aspect of depression related to selective white matter injury. *Neuroscience 2014*, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
 - 2) Miyata S, Kurachi, M, Sakurai N, Takahashi K, Yamagata H, Matsuo K, Narita K, **Fukuda M**, Ishizaki Y, Mikuni M : Identical blood biomarkers in late-onset major depressive disorder patients and model mice. *Neuroscience 2014*, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
 - 3) Tagawa M, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Sakurai N, Kasagi M, Yamaguchi M, Motegi T, Aoyama Y, Narita K, Hironaga N, Ujita K, Tobimatsu S, Near J, **Fukuda M** : The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during resting state : a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Canada, 2014.8.24-28.
 - 4) Motegi T, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Yamaguchi M, Narita K, Hironaga S, Tobimatsu S, Near J, **Fukuda M** : The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during working memory task: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Canada, 2014.8.24-28.
 - 5) **Fukuda M**, Takei Y, Suda M : Interactive brains in real-world: near-infrared studies of conversation (Session: Real-world application). *BESETO 2014*, Tokyo, 2014.7.25.
- ### 【シンポジウム・招待講演 等】
- 1) **福田正人** : 「症状にもとづく診断」の意味 (教育講演 2). 第 10 回 日本統合失調症学会, 東京, 2015.3.27.
 - 2) **福田正人** : 統合失調症のリカバリーを脳科学から考えられるか? 第 4 回 TOPIC 学術講演会 (特別講演), 徳島, 2015.3.6.
 - 3) **福田正人** : 光トポグラフィー検査—抑うつ症状の鑑別診断補助. 第 10 回 愛媛 CNS 研究会 (特別講演), 松山, 2015.2.21.
 - 4) **福田正人** : 「光トポグラフィー検査による抑うつ症状の鑑別診断補助」—精神疾患診療の現状と臨床検査実用化の意義. 日本学術振興会・生体ひかりイメージング技術と応用第 185 委員会 第 2 回研究会, 東京, 2015.2.7.
 - 5) **福田正人** : 精神疾患の臨床検査実用化の意義 (シンポジウム 6 : NIRS 検査を精神医療に役立てるには). 第 44 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡, 2014.11.19.
 - 6) **福田正人** : 日常生活機能を支える認知機能 (シンポジウム : SST の魅力を生かし、伝えていくために). 第 20 回 SST 普及協会全国経験交流ワークショップ, 前橋, 2014.7.25.
 - 7) **福田正人** : 精神科医の「特権」に気づき役立てる (教育講演 1). 第 110 回 日本精神神経学会学術総会, 横浜, 2014.6.26.
 - 8) 武井雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 笠木真人, 茂木智和, 高橋由美子, 鈴木

雄介, 山口実穂, 廣永成人, 飛松省三, 成田耕介, 福田正人: クロスフリークエンシーカップリングの精神疾患への応用と最近の話題. 第29回日本生体磁気学会, 大阪, 2014.5.30.

3. その他

研究の成果について、以下の実用化が実現した。

- 1) 保険適用拡大「光トポグラフィー検査—抑うつ状態の鑑別診断補助に使用するもの」(D236-2の2) 2014.4.1.

F.. 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。

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：MRI プロトコル作成、放射線医学的読影、品質管理、診断アルゴリズム作成

研究分担者 國松 聡

東京大学医学部附属病院 放射線医学 准教授

研究要旨

現代におけるうつ病の増加は深刻な社会問題となっている。その診断は医師が症状を診ることにより基本的になされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立していない。そのため、精神科臨床、精神科以外の診療あるいは健診でも有用な客観的な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、診療における補助検査/診断法として実用化することを目的とする。加えて当施設においては、副研究として拡散テンソルMRI (diffusion tensor imaging: DTI) も併用することにより、拡散能指標や構造的連結性についても検討することを目的としている。

本研究においては、気分障害と診断された患者について、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、これを診療の現場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。また、本研究は日常診療での実用化を目指すため、多施設において共通化したMRI プロトコルと臨床指標の策定が必要となる。初年度である平成25年度は、研究代表者の元で、各施設がそれぞれ用いていたMRI プロトコルと臨床指標を持ち寄り、班会議にて議論を重ねて共通のMRI プロトコルと臨床指標を作成した。平成26年度では、これを用いた精力的な画像データ収集が行われ、策定されたプロトコルを検証した。また、分担研究課題の一環として、研究参加者の放射線医学的読影と偶発所見に関する品質管理を行った。

このような研究は、気分障害の新たな診断補助法の開発に役立つものと考えられる。

C. 研究目的

うつ病をはじめとする気分障害の急増は、現代において深刻な社会問題となっている。従来、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されてはいない。現在では、DSM-IV や ICD-10 による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。

気分障害の診断は症状に基づいて行われる。そのため、過去の躁病の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、うつ病と診断されることがある。また、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

は根本的な治療法が異なり、症状から推定して抗うつ薬を投与すること自体にリスクがあるとされる。そのため、気分障害患者の鑑別診断補助を行う客観的なバイオマーカーの必要性は高い。

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となるような、うつ症状を呈する気分障害であるうつ病と双極性障害の鑑別診断や、統合失調症との鑑別診断に資するMRI 検査をはじめとするバイオマーカーの実用化を目的とする。

B. 研究方法

前年度に策定した、3次元脳構造画像とrs-fMRIの共通プロトコルを用いた精力的な画像データ収集を通して、運用面での品質管理を行った。本施設での副研究である拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) では種々の設定を比べて改良

を行い、最も高品質と考えられる設定で画像データの収集を開始するとともに、研究参加者の画像医学的管理を継続した。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした研究である。遺伝子資料の解析も含む研究であるため、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画を、当該研究施設での倫理委員会において所定の審査ならびに承認を受けた上で研究を行った。研究参加者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などに関し、当該施設のルールを厳守した。

本研究分担者はそのうち、MRI 画像のプロトコル品質管理、ならびに、放射線医学的読影と医学的管理を担当するが、これらの画像資料について、あらかじめ匿名化を行うことにより個人情報管理を徹底した。

C. 研究結果

共通プロトコルの運用において、画像の品質管理上の特段の問題は生じなかった。ただし、各施設の使用機種間に設定値の微妙な差は生じることが多く、研究者間の討議により、これについては許容すべきとの結論に至った。

分担研究課題である、研究参加者の放射線医学的読影においては、平成 26 年度も継続して研究参加者へのフィードバックを行った。その内では unidentified bright object (UBO) 1 例、嚢胞 2 例、副鼻腔炎 12 例、扁桃肥大 1 例を認め、その結果を倫理的配慮に基づき該当する研究参加者に伝達した。

また、DTI においては 96×96 matrix、zero-fill interpolation 法併用、b 値 1000 および 2000 s/m² の設定で、歪みが少なく、かつ 10 分以内という現実的な所要時間での multi-b DTI が可能となった。

D. 考察

従来の、精神医学研究においては、各施設での検査方法や臨床評価方法が異なるため、大規模な多施設共同研究は難しかった。よって、本研究において、本邦の脳画像研究の中核的な研究機関が集まって、方法論の統一を行ったことは大きな意義を有する。さらに、平成 26 年度以降は共通化した方法論の実

証段階へと移行し、今後さらなる成果が得られることにより、実用化に近づくことができると考えられる。

また、本施設での副研究である DTI においては、今後の症例の蓄積により、本体研究に別の視点からの知見を付加できると期待される。

E. 結論

我々は、多施設間で共通化した MRI プロトコルと臨床指標の作成を行うことにより、一連の研究システムの構築を図り、平成 26 年度は、データ収集を通じた実証の過程へと移行した。今後も継続して症例を蓄積し研究を行うことによって得られると考えられる診断補助法の確立は、個々の患者にとり有益となると同時に、国民の保健・精神医療総体への貢献が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Yoshino M, Kin T, Ito A, Saito T, Nakagawa D, Kamada K, Mori H, Kunimatsu A, Nakatomi H, Oyama H, Saito N. Diffusion tensor tractography of normal facial and vestibulocochlear nerves. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015 Apr;10(4):383-92. doi: 10.1007/s11548-014-1129-2. Epub 2014 Nov 20
 2. 学会発表
 - 2) Kunimatsu A, Watanabe Y, Takei N, Katsura M, Mori H, Ohtomo K. Clinical values of IFIR 4D MRA in evaluation of cerebral venous malformation. ISMRM-ESMRMB joint annual meeting, Milan, Italy, May. 12-16, 2014 poster
 - 3) Suzuki Y, Masutani Y, Saito K, Kunimatsu A, Mukasa A, Katsura M, Maruyama K, Feiweier T, Ino K, Watanabe Y, Sarashinal T, Goto M, Sato J, Yano K, Saito N, Ohtomo K. Anisotropic and isotropic MPG comparison for better depiction of pyramidal tract in the patients. ISMRM-ESMRMB joint annual meeting, Milan, Italy, May. 12-16, 2014 poster
- 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。

平成26年度厚生科学研究費補助金（障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野））
分担研究報告書

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：気分障害のMRI データ収集、診断アルゴリズム作成
研究分担者 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

研究要旨

近年のうつ病の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。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未だ確立しておらず、精神科臨床、精神科以外の診療あるいは健診でも有用な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。

うつ病・双極性障害・統合失調症の患者について、MRI 検査を行うとともに、その背景を明らかにするために遺伝子データ収集を行い、その結果にもとづいて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。

本研究は診療場面での実用化を目指すため、多施設において共通化したMRI プロトコルと臨床指標が必要となる。今までは、各施設で独自のプロトコルや臨床指標を使っていたため、共通化することが困難であるという問題点があった。初年度（平成25年度）、研究代表者の元で、各施設がそれぞれ用いていたMRI プロトコルと臨床指標を持ち寄り、班会議にて議論を重ねて共通のMRI プロトコルと臨床指標を作成した。平成25年度は昭和大学附属烏山病院へのMRI 設置のための準備を行い、平成26年3月に3テスラMRI 装置が設置された。平成26年度は、共通のプロトコルと臨床指標を用いて、昭和大学附属烏山病院と神奈川県立精神医療センターにおいてデータ収集を進めている。平成26年度内で計16名の健常被験者のMRI データを取得した。

平成27年度は患者データを中心に取得する予定である。また、神奈川県立精神医療センターで行っているrTMS（反復性経頭蓋磁気刺激法）の臨床試験において、rTMS 前後の縦断的なMRI データの集積も行う予定である。このような研究は、気分障害の新たな診断補助法の開発に役立つものと考えられる。

D. 研究目的

近年のうつ病をはじめとする気分障害の急増は、地域社会・産業界・教育現場を問わず、深刻な社会問題と化している。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。現在、DSM-IV や ICD-10 による操作的診断法が汎用されるようになってきているが、従来の外因、内因、心因の原因を想定した診断法が実際の臨床場面では有用な場合が少なくない。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。

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となるような、うつ症状を呈する気分障害であるうつ病と双極性障害の鑑別診断や、統合失調症との鑑別診断に資するMRI 検査法の実用化を目的とする。