

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。平成 25 年度 [初年度] に本研究で策定された共通撮像プロトコルをもとに、多施設で統一したプロトコルでの撮像を可能にすべく、標準的なガイドラインの作成に着手した。統一した臨床指標を学術誌に発表し、ウェブサイトで公開した。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完了した。品質管理のためのプログラムを作成した。本研究で取得した画像データおよび臨床データを、データベースに登録した。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。

時間解像度に優れる 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

標準プロトコルガイドラインの作成

平成 25 年度 [初年度] に本研究で策定された共通撮像プロトコルをもとに、多施設で統一したプロトコルでの撮像を可能すべく、標準的なガイドラインの作成に着手した。構造 MRIT1 強調画像、rs-fMRI の各々について、標準的な撮像プロトコルを記載した。ファントムの標準的な撮像方法や、被験者の撮像準備手順および撮像方法のほか、主要 MRI ベンダー3社（GE 社、Philips 社、Siemens 社）における代表的な撮像パラメタが、掲載される。本ガイドラインは、拡散テンソル画像に関する項目なども含めた上で、「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト（革新脳）」と「脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）」における「脳 3T-MRI 標準プロトコルガイドライン」として公開される予定である。

臨床指標

臨床指標については、日本人利き手尺度、日本人社会経済学的状態 (socio-economic status) 尺度、研究用修正型 GAF 日本語版などについても統一したが、広く日本人研究者に資するべく、これらを学術誌に発表したうえで、ウェブサイト (<http://npsy.umin.jp/indicator.html>) で情報提供した。

倫理関係

すべての参加施設において、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認を完了した。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が、各施設の倫理委員会による承認により、これが可能となった。また、分担研究者の國松を中心に、倫理的配慮に基づき、MRI 読影による偶発的所見への対応を行った。

品質管理

分担研究者の山下を中心として、継続的な画像品質保証・品質管理のため、ファントム画像を用いた幾何歪みの補正プログラムと、灰白質・白質・脳脊髄液のコントラストを定量化するプログラムを作成した。幾何歪み補正プログラムは汎用脳画像解析パッケージである SPM のツールボックスとして開発し、試用版として研究班内で共有した。

データベース化

平成 25 年度 [初年度] 中には、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。本年度 [第 2 年度] は、研究代表者の笠井より分担研究者の花川に 64 名分の画像データおよび臨床指標データを送り、これらのデータをデータベースに登録し、予備的解析に利用された。

疾患判別法の開発

分担研究者の飯高を中心として、rs-fMRI による脳領域間相関マトリクスを用い、Support Vector Machine による 2 群の判別を行った。その結果、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。分担研究者の橋本を中心として、既存の脳構造 MRI データを用いて、気分障害に特徴的な脳構造異常を検討し、膝下部帯状回が有意に萎縮していることを見出した。さらに、気分障害と統合失調症との鑑別についての検討を行い、気分障害は健常者と統合失調症

の間に位置することを示した。また分担研究者の時花川を中心として、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 rs-MRI 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。

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継続するとともに、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行うとともに、他施設共同研究に応用できる標準プロトコルガイドラインの作成に着手した。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。

本年度は疾患判別法について、単一施設のデータを用いての検証を行った。今後は多施設でのデータを用いて疾患判別法の開発をさらに進め、MRI を用いた気分障害の補助診断法を確立させることを目指している。

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、策定した共通のプロトコルをもとに、多施設共同でデータ収集、データベース化、疾患判別法の開発を行い、単一施設のデータにおいて高い判別能を得た。今後は多施設で利用できる 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

1. 論文発表

- 1) Tada M, Nagai T, Kirihara K, Koike S, Suga M, Araki T, Kobayashi T, Kasai K: Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2014 Dec. 1. PMID : 25452567
- 2) Okada N, Takahashi K, Nishimura Y, Koike S, Ishii-Takahashi A, Sakakibara E, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kawasaki S, Nakakita M, Ohtani T, Okazaki Y, Kasai K: Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addict Biol*. 2015 Jan. 26. (DOI : 10.1111/adb. 12224.) PMID : 25619621
- 3) Kawasaki S, Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Sakakibara E, Sakurada H, Yamagishi M, Nishimura F, Yoshikawa A, Inai A, Nishioka M, Eriguchi Y, Kakiuchi C, Araki T, Kan C, Umeda M, Shimazu A, Hashimoto H, Kawakami N, Kasai K: Using social epidemiology and neuroscience to explore the relationship between job stress and fronto-temporal cortex activity among workers. *Soc Neurosci*. 10(3): 230-242, 2015. Jun. 12. PMID : 25580832
- 4) Eguchi S, Koike S, Suga M, Takizawa R, Kasai K: Psychological symptom and social functioning subscales of the modified Global Assessment of Functioning Scale: reliability and validity of the Japanese version. *Psychiatry and Clin Neurosci*. 69(2):126-127. 2015 Feb. (DOI : 10.1111/pcn12250.) PMID : 25359328
- 5) Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R,

Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, Fukuda M, Kasai K, Koizumi H, Kiguchi M: Concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multidistance optodes. *Neurophoton*. 2(1), 015003, 2015. Feb. (DOI : 10.1117/1.NPh.2.1.015003) PMID :

- 6) Ikeda M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K, Tochigi M, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki T, Tokunaga K, Kasai K, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Genetic overlap between antipsychotic response and susceptibility to schizophrenia. *J Clin psychopharmacol*. 35(1): 85-88, 2015. Feb (DOI : 10.1097/JCP.000000000000268.) PMID : 25502484
- 7) Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, Kasai K, Okazaki Y: Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 17(2): 172-183, 2015. Feb. (DOI:10.1111/bdi.12252.) PMID : 25187262
- 8) Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K: Similar age-related decline in cortical activity over frontotemporal regions in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Bull*. 41(1): 268-279, 2015. Jan. (DOI : 10.1093/schbul/sbu086.) PMID : 24948388
- 9) Hashimoto R, Ikeda M, Yamashita F, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fukunaga M, Nemoto K, Takahashi T, Tochigi M, Onitsuka T, Yamasue H, Matsuo K, Iidaka T, Iwata N, Suzuki M, Takeda M, Kasai K, Ozaki N: Common variants at 1q36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Transl Psychiatry*. 4: e472, 2014. Oct.
2. 学会発表
- 1) Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K: Similar age-related decline in cortical activity over frontotemporal regions in schizophrenia; a Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study. 9th International Conference on Early Psychosis, Tokyo, Japan, Nov. 19, 2014. [poster]
- 2) Tada M, Nagai T, Kirihara K, Koshiyama D, Koike S, Araki T, Kasai K: Baseline gamma-band response during auditory steady-state response in patients with first-episode schizophrenia. 9th International Conference on Early Psychosis, Tokyo, Japan, Nov. 18, 2014.

[poster]

- 3) Koike S, Satomura Y, Nishimura Y, Takizawa R, Kasai K: Reduced rostral prefrontal cortex activity is associated with poor functional outcome in ultra-high risk and first-episode psychosis. 9th International Conference on Early Psychosis, Tokyo, Japan, Nov. 17, 2014. [Symposium]
- 4) 笠井清登: トランスレータブル脳指標の概念. 第10回日本統合失調症学会、東京、2015年3月28日。(シンポジウム)
- 5) 笠井清登: 脳画像研究における多施設共同研究. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会 合同年会、奈良、2014年9月29

日。(シンポジウム)

- 6) 笠井清登: トランスレータブルブレインマーカー. 第44回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー、東京、2014年12月4日。(シンポジウム)

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。

