

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 を用いた気分障害の診断補助法およびゲノム情報やNIRS 計測との相補的利用法の開発

研究分担者 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されているが、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、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、倫理関係、テストスキャンと品質管理、データベース構築に関して、全参加施設の合意の上で、研究計画を策定した。

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。また本研究においては、今後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して、意義深いものであると考える。ひいては、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。

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ー（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、国際的にみても独創的な取り組みとなると考えられる。

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①～④を行った。平成 25 年度[初年度]には全参加施設における MRI 撮像プロトコルの共通化をおこなったが、これをもとに本年度[第 2 年度]は、標準プロトコルガイドラインの作成に着手した。平成 25 年度[初年度]には全参加施設で取得する共通の臨床指標を定めたが、これをもとに本年度[第 2 年度]は、統一した指標を学術誌に掲載するなど、更なる整備をすすめた。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。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、平成 25 年度[初年度]にデータベース構築を開始していたが、本年度[第 2 年度]は実際に、画像データおよび臨床指標データをデータベースに登録した。

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、掲載されている。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終了した。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、各施設における倫理委員会による承認により、これが可能となった。

データベース化

平成 25 年度[初年度]中にデータベースの拠点を決定し、データベース構築を開始した。本年度[第 2 年度]は、当施設で撮像した 64 名分の画像データおよび臨床指標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。

D. 考察

日本の複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、多施設共同研究の基盤となるガイドライン、指標や画像品質保証プログラムの作成を行い、データベースの構築を進めた。プロトコルの共通化を行う過程の中で、各施設のハードウェアやニーズによって生じてくる多様性が明らかとなった。共通化にあたってはこれらを考慮しながらも、一定のデータ品質を担保することが主要の問題であった。本研究では、データの収集から管理、得られたデータのク

オリティ確認と多層にわたっての検討を行うことでこの問題の解決にあたった。本研究の試みがベースとなり、多施設・多分野に及ぶトランスレーショナルな研究が更なる発展を遂げることを期待する。

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、さらに標準プロトコルガイドラインの作成に着手した。これをもとに、今後は更にデータ収集をすすめ、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。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. 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)
- 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。