

厚生労働科研費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

疾患横断的脳画像レジストリ研究

研究要旨

摂食障害患者と、心身症患者の疾患横断的な脳画像レジストリを構築する。目標被験者数は、3年間の研究期間全体で、神経性食欲不振症患者80名（制限型40名、過食排出型40名）、神経性過食症患者40名、心身症患者40名で男女を問わない。本事業の分担研究（摂食障害の治療プログラムの効果検証、心身症の治療プログラムの効果検証）に参加した摂食障害、心身症患者のデータも登録する。脳MR画像は、3テスラMRI装置が利用できる各施設において、可能な限り撮像シーケンスを統一し、安静時fMRI、拡散テンソル強調画像、T1強調画像による撮像を行なう。同時に質問紙や認知課題での心理評価・症状評価を行なう。特に、中枢神経感作病態の指標として、食・体型等の刺激に対する反応性や内受容感覚尺度を評価し、研究会等を開催し検討する。中枢神経感作病態の指標に特異的な脳構造・脳機能変化を重回帰分析により抽出し、中枢神経感作病態の神経基盤を明らかにする。

研究代表者・分担者・協力者

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 心身医学研究部 室長 関口敦（研究代表者）	千葉大学 大学院医学系研究院 特任教授 中里道子（研究分担者）
室長 安藤哲也（研究分担者）	千葉大学 子どものこころの発達教育研究センター
研究員 河西ひとみ（研究協力者）	特任教授 平野好幸（研究協力者）
研究員 船場美佐子（研究協力者）	千葉大学 社会精神保健教育研究センター
研究員 菅原彩子（研究協力者）	講師 金原信久（研究協力者）
東北大学 大学院医学系研究科 教授 福土審（研究分担者）	千葉大学 大学院医学研究院精神医学 教授 伊豫雅臣（研究協力者）
助教 佐藤康弘（研究協力者）	九州大学 大学院医学研究院
助教 庄司知隆（研究協力者）	教授 須藤信行（研究分担者）
助教 鹿野理子（研究協力者）	講師 吉原一文（研究協力者）
助教 村椿智彦（研究協力者）	診療講師 高倉修（研究協力者）
	共同研究員 権藤元治（研究協力者）
	産業医科大学 神経内科
	講師 兒玉直樹（研究分担者）

A. 研究目的

中枢性摂食異常症では、顕著な認知と行動の異常を示すため、各地で構造的・機能的脳画像研究が行なわれており、報酬系の異常などが指摘されている（Chen 2016）。しかし、治療抵抗性のため協力を得にくいという事情から、標本数 20-30 名程度の小規模な研究ばかりであり、結果の再現性や妥当性に疑問が残る状況であった。摂食障害の病態や経過に対する認知脳科学的な病態解明、更には臨床に有益な診断マーカーや治療マーカー、予後予測因子の特定のためには、より大規模なスケールでの研究が望まれていた。

本邦でも、前述のように限られた治療施設で限られた患者数を診療しているというのが現状から、脳画像研究においても単一施設の研究に限られていた。一方で、限られた施設であるからこそ、摂食障害学会や心身医学会を通じて国内で摂食障害の脳画像研究を実施している研究者同士の交流は容易であり、多施設横断的な連携が取りやすい状況であった。更に、研究代表者が所属する国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の心身医学研究部には、摂食障害全国基幹センターが設置されており、本邦における摂食障害治療、研究の情報が集約される環境にある。

更に、当該研究コミュニティでは、中枢性摂食異常症のみならず、難治性の過敏性腸症候群など中枢感作病態を有すると考えられる疾患群を対象とした脳画像研究も従前より実施している。

このような背景から、本邦において多数の摂食障害患者および難治性の心身症を診療している施設が連携し多施設共同

研究を実施することで、中枢神経感作病態や経過に対する認知脳科学的な病態解明が可能となり、中枢神経感作病態の概念が、臨床に有益な診断マーカーや治療マーカー、予後予測因子として活用できる道を拓くのではないかと考えた。

種々の精神疾患においては多施設共同で脳画像を撮像し、病態解明につなげる動きが少なからず存在する。うつ病患者 1188 名の安静時 fMRI データから患者を 4 群に分類した研究では、11 施設で 13 基の MRI スキャナーを用いて撮像している（Drysedale 2017）。アルツハイマー病に関しては国際共同研究として Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) と、その日本版である J-ADNI がある。この枠組みからは、例えば、812 名のアルツハイマー病患者の脳画像と遺伝子型を比較する大規模研究が生まれている（Ma, 2016）。脳画像と遺伝情報を統合的に研究する国際的なネットワークとして ENIGMA consortium があり、統合失調症（Walton 2017）、大うつ病（Schmaal, 2017）、双極性障害（Hibar 2017）、強迫性障害（Boedhoe 2017）などのワーキンググループが活動を行っている。ENIGMA のホームページによると、日本からは強迫性障害と拡散テンソル強調画像のワーキンググループに参加している施設がある。

しかし前述の如く摂食障害患者の脳画像研究は小規模なものに限られ、多施設で撮像した報告は認められない。ENIGMA では最近神経性やせ症のワーキンググループが活動を開始しているが、まだ参加施設数も公表されておらず、具

体的な成果が上がるには時間がかかるものとみられる。米国の **ClinicalTrials.gov**, **EU** の **EU register** など世界の主要な臨床研究登録サイトを検索しても、摂食障害の脳画像多施設共同研究は確認できなかった。日本国内では我々以外に摂食障害の多施設共同研究に関する動きは現在のところ認められていない。従って本研究は世界的に見ても先例のない成果を上げる可能性が高いものと考えられる。

以上の背景から、本研究では、摂食障害患者と、心身症患者の疾患横断的な脳画像レジストリを構築する。多施設共同研究で構造的・機能的脳画像の撮像にあたることにより、大規模な標本数での調査による信頼性の高いデータを基にして、中枢神経感作病態に関わる神経機構を解明することを目的とする。

B. 研究方法

研究対象：

中枢性摂食異常症

各施設を受診した **DSM-5** 診断基準を満たす神経性やせ症(**anorexia nervosa: AN**)または神経性過食症(**bulimia nervosa: BN**)の患者、**AN** と **BN** 患者計 **80** 名、および募集に対して応募をした健常者、男性 **40** 名、女性 **40** 名の計 **80** 名、年齢は **12** 歳以上 **60** 歳以下、利き手は右利きであることを条件とする。

脳 MR 画像：

脳 MR 画像は、**3** テスラ **MRI** 装置が利用できる各分担施設（東北大学、千葉大学、**NCNP**、産業医科大学、九州大学）におい

て、安静時 **fMRI**、拡散テンソル強調画像、**T1** 強調画像による撮像を行なう。参加施設間で可能な限り撮像シーケンスを統一する。同時に質問紙や認知課題での心理評価・症状評価を行なう。特に、中枢神経感作病態の指標として、摂食障害では食刺激に対する反応性および内受容感覚尺度を評価する。中枢神経感作病態の指標に特異的な脳構造・脳機能変化を重回帰分析により抽出し、中枢神経感作病態の神経基盤を明らかにする。

更に、本研究事業開始前に代表施設・各分担施設で収集していた脳画像データについても、本レジストリに登録するための手続きを進めていく。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に則り、代表研究機関および各共同研究機関の倫理委員会の承認を受けて行うものであり、また臨床研究に関しては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。研究者それぞれの所属する機関において、該当する倫理指針に従った計画書を提出し、審査を受ける。人を対象とする研究に従事する者は、全員、倫理講習を受講する。

また、ヒトを対象とした **MRI** 実験を行うために、**MRI** を撮像する各施設の倫理委員会の承認も得るものとする。**MRI** の安全性に関しては、米国 **FDA** の基準に準拠した撮像方法を用いているため、人体に害を与える影響はない。

被験者自身に実験の目的と安全性に関して口頭および書面により説明を行い、書面による同意書を得るものとする。実験参加を拒否する権利やプライバシー保護の原則

についても説明を行う。

患者が未成年である場合には代諾者からインフォームド・コンセントを得ることが前提となる。代諾者は原則として、親権者又は未成年後見人とする。なお、被験者本人にも本研究について、別添説明文書を用いて口頭で平易な表現に置き換えながら十分な説明をする。その際、質問する機会と研究に参加するか否かを判断するのに、十分な時間を与える。説明文書を用いた説明の後、本研究への参加についての判断は代諾者の自由意思による。参加の有無により被験者の診断や治療について利益又は不利益になるようなことはなく、また、一旦同意した後に、同意を取り消すことも可能であり、同意を取り消したことにより、被験者に不利益になることもない旨、代諾者に十分説明した上で、同意を取得する。代諾者の自由意思による同意が得られたときは、同意書に代諾者の署名及び同意日を得る。説明を行った医師は、同意書に署名し、説明日を記入する。

被験者から得られるデータはすべて匿名化して取り扱い、個人を特定可能な書類(同意書など)は、施錠可能な保管庫で厳重に保管する。共同研究機関間で情報の授受が行われるが、ヒトを対象とする医学研究に関する倫理指針に則り、事前にデータのやり取りについて同意を得るか、公告文書によるオプトアウトの機会を設ける。また、情報の授受に関しては記録簿を作成して研究機関終了後5年間は保管する。

なお、代表・各分担施設において脳画像の撮像にかかる倫理申請の承認を受けている。国立精神・神経医療研究センター(承認番号:A2015-109)、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会(千大医総第119号)、東北大学医学系研究科倫理委員会(2017-1-958)、産業医科大学倫理委員会(H28-024号)、九州大学医学系地区部局倫理審査委員会(28-1)。

表1：脳画像絵検査件数

H29年度末までの集計		健常		ANR		ANBP		BN		EDその他		回復者	
		女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男
東北大学	ベースライン	21	11	14	0	8	0	6	1	0	0	0	0
	フォローアップ	12	7	6	0	3	0	4	0	0	0	0	0
千葉大学	ベースライン	4	9	4	0	6	1	3	0	1	0	0	0
	フォローアップ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCNP	ベースライン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	フォローアップ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
産業医科大学	ベースライン	19	0	6	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	フォローアップ	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
九州大学	ベースライン	4	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	フォローアップ	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ベースライン計	48	21	24	0	15	1	11	1	1	0	1	0
	フォローアップ計	14	8	10	0	3	0	4	0	0	0	0	0
	計	62	29	34	0	18	1	15	1	1	0	1	0

C. 研究結果

各施設での摂食障害患者および健常対照群の平成 29 年度末までの脳画像検査数を別表に示す(表 1)。各施設における総数では、摂食障害患者のベースライン 54 例、フォローアップ 17 例、健常群ベースライン 69 例、フォローアップ 22 例の脳 MR 画像および心理検査データが収集できた。

D. 考察

本年度は、主に中枢性摂食異常症の脳画像収集に注力をした。更に、本研究事業開始前に代表施設・各分担施設で収集していた脳画像データについても、本レジストリに登録するために、データの移行の手続きのための倫理申請、公告提示などを進めていく方針である。

E. 結論

各共同研究施設の既存の研究体制及び既存のデータを活用し、脳画像レジストリの基本骨格が構成できている。今後も継続的に摂食障害患者のデータを収集し、同時に既存のデータを融合するための倫理的な手続きを進め、更には摂食障害以外の中枢神経感作病態を呈する疾患群のデータへと展開していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Setsu R, Hirano Y, Tokunaga M, Takahashi T, Numata N, Matsumoto K, Masuda Y, Matsuzawa D, Iyo M, Shimizu

E, Nakazato M. Increased subjective distaste and altered insula activity to umami tastants in patients with bulimia nervosa. *Front Psychiatry*. 2017;8:172

2. Numata N, Hirano Y, Sutoh C, Matsuzawa D, Takeda K, Setsu R, Shimizu E, Nakazato M. Hemodynamic responses in prefrontal cortex and personality characteristics in patients with bulimic disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Eating and Weight Disorders—Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, s40519-018-0500-7. 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし