

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

脳画像データ統合による解析研究

研究要旨

各施設で収集した脳画像データを代表施設（国立精神・神経医療研究センター：NCNP）に集約し、画像の前処理及び個人内解析を半自動的に実行できる解析パイプラインを構築する。分担施設でも解析を実施するためのデータダウンロードシステムを構築し、解析用PCを導入して横断的な解析研究を行い中枢感作病態の脳内基盤を検証する。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）の治療介入が開始された後には、試験群/対照群に対して、介入前/介入終了後において、脳画像・認知心理機能評価を行う。縦断データがそろい次第、主要アウトカムの改善と、中枢神経感作病態の指標および関連する脳領域との関連を検証し、臨床症状の改善の背景にある中枢神経感作病態の改善を脳科学的に実証する。

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）
	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）
東北大学 大学院医学系研究科 教授 福土審（研究分担者）	
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

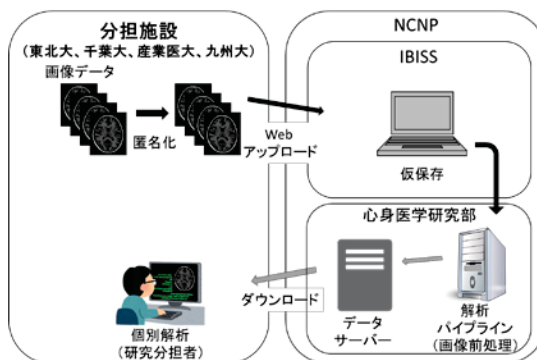
本研究では、各施設で収集した脳画像データを代表施設（国立精神・神経医療研究センター：NCNP）に集約し、画像の前処理及び個人内解析を半自動的に実行できる解析パイプラインを構築する。

分担施設でも解析を実施するためのデータダウンロードシステムを構築し、解析用PCを導入して横断的な解析研究を行い中枢感作病態の脳内基盤を検証する。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）の治療介入が開始された後には、試験群/対照群に対して、介入前/介入終了後において、脳画像・認知心理機能評価を行う。縦断データがそろい次第、主要アウトカムの改善と、中枢神経感作病態の指標および関連する脳領域との関連を検証し、臨床症状の改善の背景にある中枢神経感作病態の改善を脳科学的に実証する。

B. 研究方法

分担施設で収集した臨床情報、脳画像データおよび心理データは、匿名化の処理をしたのちに、NCNP内の脳病態統合イメージングセンター（IBIC）で運用しているIBISS（Integrative Brain Imaging Support System）を活用し、一元管理を行う。IBISSは、他施設からWebを介して脳画像ファイルを登録することができるシステムである。集められた脳画像データは、解析パイプラインにて前処理を行い、データサーバーに保管する。データサーバーでは、各分担施設の研究分担者がアクセス権限を持ち、データをダウンロードして個別の解析を行うことができる体制を構築する（図1）。

図1：脳画像データ共有・解析体制



本年度は、NCNPで解析パイプラインを構築し、サンプルデータの1次解析を試行する。更に、2次解析を担当する分担施設（東北大学、産業医科大学）で予備的な解析を行う。

（倫理面への配慮）

各施設で収集したデータを、多施設で共同運用するため、データの施設間の授受及び利用に関して以下の措置を取る。あらかじめデータの二次利用や他施設への提供に関して同意を取得した被験者から得られているデータに関しては、同意の範囲内でデータの共有を行う。新たな研究計画でデータを利用する場合は、公告文書による周知により当該研究内容をお知らせし、参加の拒否の機会を担保する。

多施設で収集するデータをNCNPで一元管理をするために、以下の方法で情報管理の安全性を担保する。各施設で収集した脳MR画像は、個人情報削除されたDICOMフォーマットの画像データをDVD等にコピーされたものから固定IPアドレスが設定し通信が制御されているPCを介してIBISSのサーバーにアップロードされる。これら個人情報を含まない臨床情報および画像情

報は、あらかじめ登録された研究参加者が高いセキュリティレベルが担保された形で、ウェブベースで共同研究者間での閲覧が可能である。なお、IBISS に搭載されている機能である、臨床情報の登録や読影所見の共有などは、本研究では利用せず、脳 MR 画像の共有のみを目的として利用する。

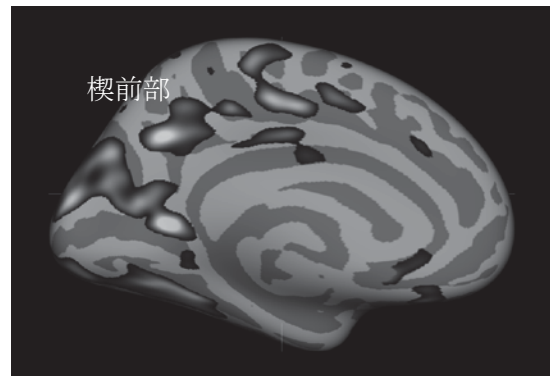
C. 研究結果

NCNP において、T1 強調像および拡散強調画像の 1 次解析が実施可能な解析パイプラインを構築した。各施設のサンプル画像を集約し、1 次解析が可能であることを試験的な解析を実施することで確認をした。

(東北大学での予備解析)

東北大学における予備的な解析では、摂食障害 (ED) 患者 24 名 (AN21 名、BN3 名、すべて女性) と健常者 30 名 (女性 21 名、男性 9 名) の試験的な解析を行った。ED 患者の年齢は 28.8 ± 11.8 歳 (平均 \pm 標準偏差)、健常者は 23.6 ± 11.8 歳で両群間に有意差はなかった。BMI は ED 群が 15.3 ± 2.5 kg/m²、健常群が 20.9 ± 1.7 kg/m² で患者群が有意に低かった。Rosenberg 自尊感情尺度は ED が 21.1 ± 6.8 、健常者が 30.0 ± 4.7 で患者群が有意に低かった。T1 強調解剖画像を FreeSurfer で試験的に解析した結果、楔部、楔前部、内側前頭前野、上側頭回、外側後頭野、弁蓋部、上縁回、眼窩前頭野、上頭頂小葉などで患者の皮質厚が有意に低下していた (図 2)。

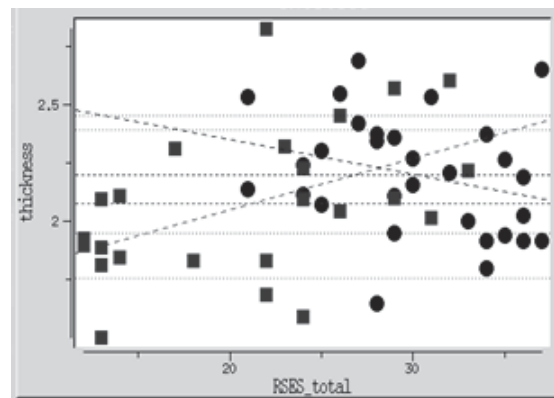
図 2. 患者で有意に皮質厚の低下していた領域



(Two sample T-test, cluster-wise FDR corrected.)

また、Rosenberg の自尊感情尺度と楔前部皮質厚の相関解析では患者は正の相関を示したのに対して、健常者は負の相関を示し、両群間には有意差があった ($p < 0.05$)。

図 3. 自尊感情と楔前部皮質厚の相関。



摂食障害患者 (■)、健常者 (●)

(産業医科大学での予備解析)

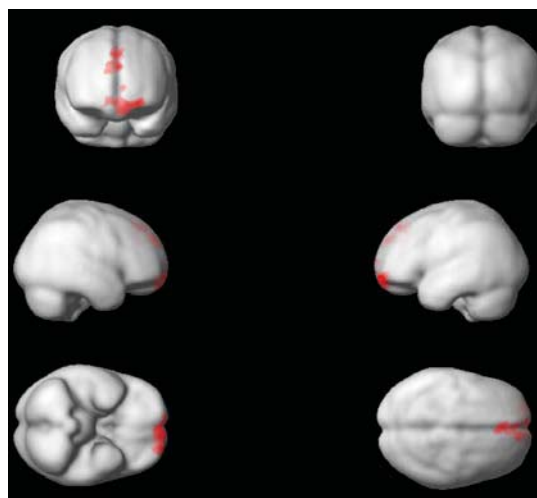
産業医科大学における予備的な解析では、本年度まで撮像した神経性食思不振症制限型6例(AN群)と健常対照群に19名(対照群)について、matlab[®](MathWorks, Inc.)上で動作する脳画像解析プログラムSPM12(Statistical Parametric Mapping; FIL, Institute of Neurology, UCL, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)でvoxel based morphometryを行った。解析の結果、AN群と対照群の間には、年齢、教育年数、身長、推定 full IQには有意差はなかった。体重はAN群が有意に低かった(表1)。

表1：被験者プロフィール

項目	AN群	対照群	p値
年齢	35.8±14.3	26.1±8.1	0.16
教育年数	14.8±2.7	6.3±2.2	0.27
身長	157.9±4.4	158.7±5.2	0.72
体重	34.7±2.9	50.1±5.2	<0.00001
Body mass index	14.1±1.7	19.9±1.5	<0.00001
Full IQ	102.3±9.2	106.9±7.2	0.20

年齢および頭蓋内容積(TIV)をconfounding covariatesとして除外しAN群と対照群のvoxel-by-voxel-based analysis of covariance(ANCOVA)を行った(voxel threshold >0.001 uncorrected., cluster-corrected p(family-wise error rate; FWE) = 0.05(threshold; k = 1322 voxels))。AN群は対照群と比較して左前頭前野眼窩部(MNI coordinates x=-22 y=64 z=-10, t-value 6.91, cluster size 1510, FWE-corrected p=0.003)と左内側前頭前野(MNI coordinates x=-2 y=56 z=32, t-value 5.97, cluster size 1322, FWE-corrected p=0.007)に皮質容量が低下していた。AN群が対照群と比較して皮質容量が増加している部分はなかった(図4)。

図4：AN群で皮質容量の低下していた脳部位



左前頭前野眼窩部と左内側前頭前野の体積減少が認められた

D. 考察

脳画像共有体制は、既存のIBISSのシステムの一部を利用し、構築することができた。また、T1強調画像および拡散強調画像の1次解析が実施できる解析パイプラインも、NCNP内に設置したワークステーション内に構築をした。今後、各施設での倫理手続きなどを完了させることで患者データを集約し1次解析を行い、更に各分担施設で2次解析が実施できる体制を構築する。

分担施設における2次解析の、予備的解析の結果に関する考察を以下に記す。

東北大学の予備的解析で特定された楔前部は自身の身体マップが存在する領域であり[1]、自己評価にとって重要な領域であると考えられる。思春期AN患者に対するfMRI研究では、自己評価よりも友人の評価にあたって有意に楔前部の活動が高かった者の

方が予後良好であったとの報告もある[2]。これも楔前部が自己評価に深くかかわる領域であることを示唆しており、この部位の皮質厚が患者で有意に低下していることは興味深い所見であると言える。

また、産業医科大学の予備的解析で特定された前頭前野眼窩部は島皮質、中脳、腹側線条体などとともに味覚知覚や食物に関連した認知・感情面の処理を行う神経回路を形成している[3]。この神経回路の変化が神経性食思不振症および神経性大食症での疾患感受性に関連しているとされている[4]。

内側前頭前野は後帯状回や側頭頭頂接合部とともに自己認識や自己評価と密接に関連する領域とされている[5]。多くの研究で神経性食思不振症患者での内側前頭前野の活動低下が指摘されており、体重回復後もその活動低下が回復しないことが報告されている[6]。健常人の研究では内側前頭前野と腹側線条体の白質での神経繊維結合が自尊心の trait と関係し、機能的結合が自尊心の state が報告されている[7]。自尊心は摂食障害の重症度、問題解決能力および予後と関連する因子として知られている[8,9]。内側前頭前野のように自尊心と関連する部位の障害が摂食障害の病態と関連していると考えられた。

現時点では少数例での検討ではあるが、有意差をもって摂食障害の病態と深く関わるとされる領域の障害を示唆される知見が得られており、今後さらに症例数を増やすことによってさらに有意な結果がえられるものと考えられる。

参考文献

1. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006; 129(3):564-83.
2. Xu J, Harper JA, Van Enkevort EA, Latimer K, Kelley U, McAdams CJ. Neural activations are related to body-shape, anxiety, and outcomes in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2017;87:1-7.
3. Volkow, N.D., G. J. Wang, and R.D. Baler, Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*, 2011. 15(1): p. 37-46.
4. Frank, G.K., et al., Altered structural and effective connectivity in anorexia and bulimia nervosa in circuits that regulate energy and reward homeostasis. *Transl Psychiatry*, 2016. 6(11): p. e932.
5. Denny, B.T., et al., A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*, 2012. 24(8): p. 1742-52.
6. Oberndorfer, T.A., et al., Demand-specific alteration of medial prefrontal cortex response during an inhibition task in recovered anorexic women. *Int J Eat*

- Disord, 2011. 44(1): p. 1-8.
7. Chavez, R.S. and T.F. Heatherton, Multimodal frontostriatal connectivity underlies individual differences in self-esteem. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2015. 10(3): p. 364-70.
 8. Paterson, G., et al., The relationship between two-dimensional self-esteem and problem solving style in an anorexic inpatient sample. *Eur Eat Disord Rev*, 2007. 15(1): p. 70-7.
 9. Karpowicz, E., I. Skarsater, and L. Nevenon, Self-esteem in patients treated for anorexia nervosa. *Int J Ment Health Nurs*, 2009. 18(5): p. 318-25.
- 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

E. 結論

当初の計画通り、脳画像共有・解析システムの構築が達成され、予備的な解析系のテストも完了している。次年度以降は、安静時脳活動の解析パイプラインへと拡充し、脳画像レジストリ研究で収集される脳画像を集約し、1次解析を定期的に行う体制を構築していく。

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

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