

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 行動医学研究部
室長 関口敦（研究代表者）
室長 安藤哲也（研究分担者）
研究員 河西ひとみ（研究協力者）
研究員 船場美佐子（研究協力者）
研究員 菅原彩子（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）
准教授 金澤素（研究協力者）
助教 遠藤由香（研究協力者）
助教 鹿野理子（研究協力者）
助教 佐藤康弘（研究協力者）
助教 庄司知隆（研究協力者）
助教 村椿智彦（研究協力者）
心理士 阿部麻衣（研究協力者）
大学院生 山田晶子（研究協力者）

千葉大学 大学院医学研究院精神医学
特任教授 中里道子（研究分担者）
教授 伊豫雅臣（研究協力者）
特任准教授 橋本佐（研究協力者）
千葉大学
子どものこころの発達教育研究センター
教授 平野好幸（研究協力者）
千葉大学 社会精神保健教育研究センター
講師 金原信久（研究協力者）

九州大学 大学院医学研究院
教授 須藤信行（研究分担者）
講師 吉原一文（研究協力者）
講師 高倉修（研究協力者）
助教 波多伴和（研究協力者）
医員 戸田健太（研究協力者）
共同研究員 権藤元治（研究協力者）
大学院生 麻生千恵（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）

助教 高橋昌稔（研究協力者）

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後に、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）。

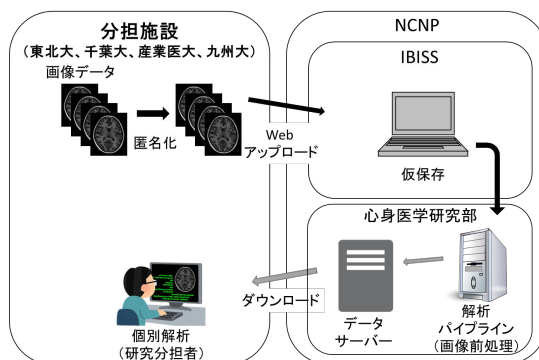


図1：脳画像データ共有・解析体制

本年度は、NCNP で構築した解析パイプラインにて1次解析を試行する。摂食障害画像に関しては、2次解析を担当する分担施設（東北大学、産業医大）で縦断データも対象とした予備的な解析を行う。また、IBS 画像に関しては、NCNP にて横断データの解析を行う。

（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

(東北大学での解析結果)

神経性やせ症女性患者 30 名(制限型 18 名、過食排出型 12 名)と健常者 23 名の皮質厚解析を試みた。年齢は患者が 28.7 ± 11.4 歳(平均 $\pm$ 標準偏差)、健常者が 24.2 ± 8.0 歳で有意差はなかった(2 sample t-test、 $p = 0.096$)。Body Mass Index (BMI) は患者が 14.7 ± 1.4 kg/m²、健常者が 20.6 ± 1.8 kg/m² で患者が有意に低かった ($p < 0.001$)。Eating Disorder Examination Questionnaire (EDEQ) スコアは患者が 2.43 ± 1.39 、健常者が 0.49 ± 0.55 で患者が有意に高かった ($p < 0.001$)。

全被験者の T1 強調画像を FreeSurfer による処理を通じて皮質表面頂点からの皮質厚を算出した。FreeSurfer のモジュールである QDEC を用い、年齢、BMI の影響を共変量として除外しモンテカルロシミュレーションによる多重比較補正を行った全脳解析 ($p < 0.01$) では、左楔前部(図 2a)と左外側後頭野(図 2b)で健常者に比較して患者の皮質

厚が有意に低下していた。

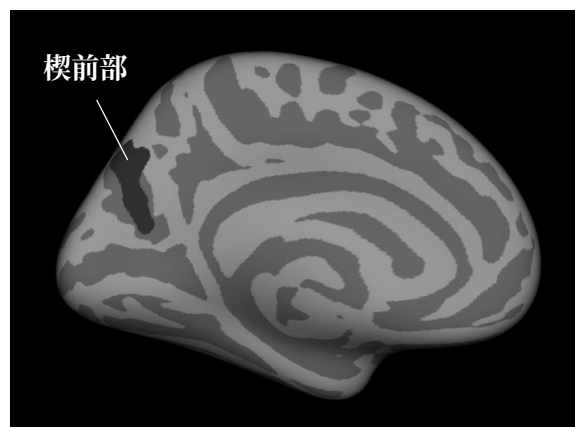


図 2a. AN 患者の皮質厚低下
(左大脳半球内側)

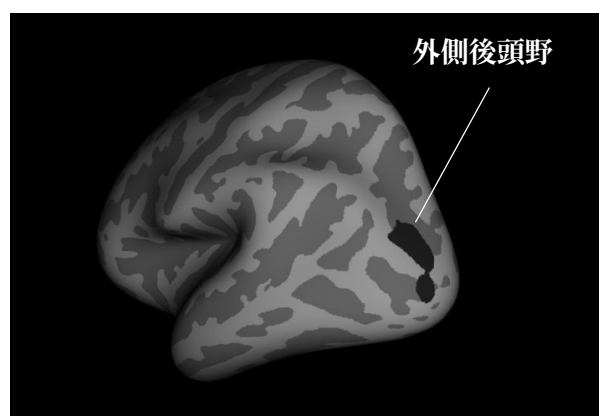


図 2b. AN 患者の皮質厚低下
(左大脳半球尾側)

年齢、BMI を除外して AN 患者に有意な皮質厚低下を示したこれらの領域は、AN のバイオマーカーとなる可能性がある。楔前部には感覚情報に基づく身体マップが存在すると考えられ、また後頭野は視覚機能に関与しており、今回の結果は AN のボディイメージ障害を説明し得る所見となっている。

左大脳半球の平均皮質厚は患者で 2.39 ± 0.11 mm、健常者で 2.54 ± 0.10 mm で患

者が有意に低く ($p < 0.001$)、右大脳半球での平均皮質厚は患者で 2.39 ± 0.10 mm、健常者で 2.54 ± 0.11 mm で患者が有意に低かった ($p < 0.001$)。

Desikan-Killiany Atlas により大脳皮質を左右各 34 領域に分割してそれぞれの平均値を算出した。ロジスティック回帰分析により AN 患者と健常者の分類を試みた。領域別平均皮質厚をステップワイズ投入した結果、右中心傍回、左下側頭領域、左楔部を含むモデルにより精度 84.9%で分類することができた。

EDEQ 全スコアを従属変数とし、各領域の皮質厚を独立変数としてステップワイズ投入した線形縦重回帰モデルを自動作成した。右楔前部、左横側頭回、右外側眼窩前

頭野、左中前頭回尾側、右横側頭回、左海馬傍回が EDEQ を最もよく予測する因子として得られた (図 3)。

また、東北大学の縦断データを用いた皮質厚解析も行った。AN 患者 18 名(制限型 14 名、過食排出型 4 名)、健常女性 18 名について、初回撮像(t0)と 1 年後の 2 回目撮像(t1)について全脳で皮質厚を算出した。さらに皮質厚変化率=(t1での皮質厚-t0での皮質厚)/(t1-t0)と定義して計算、両群を t 検定で比較した。モンテカルロシミュレーションによる多重比較補正 ($p < 0.001$) では、左上側頭回、左下頭頂小葉、左中前頭回、左縁上回(図 4a)と左紡錘状回(図 4b)、右頭皮質、右眼窩前頭回(図 4c)で、健常者と比較して AN 患者の皮質厚変化率が有意な正の値を

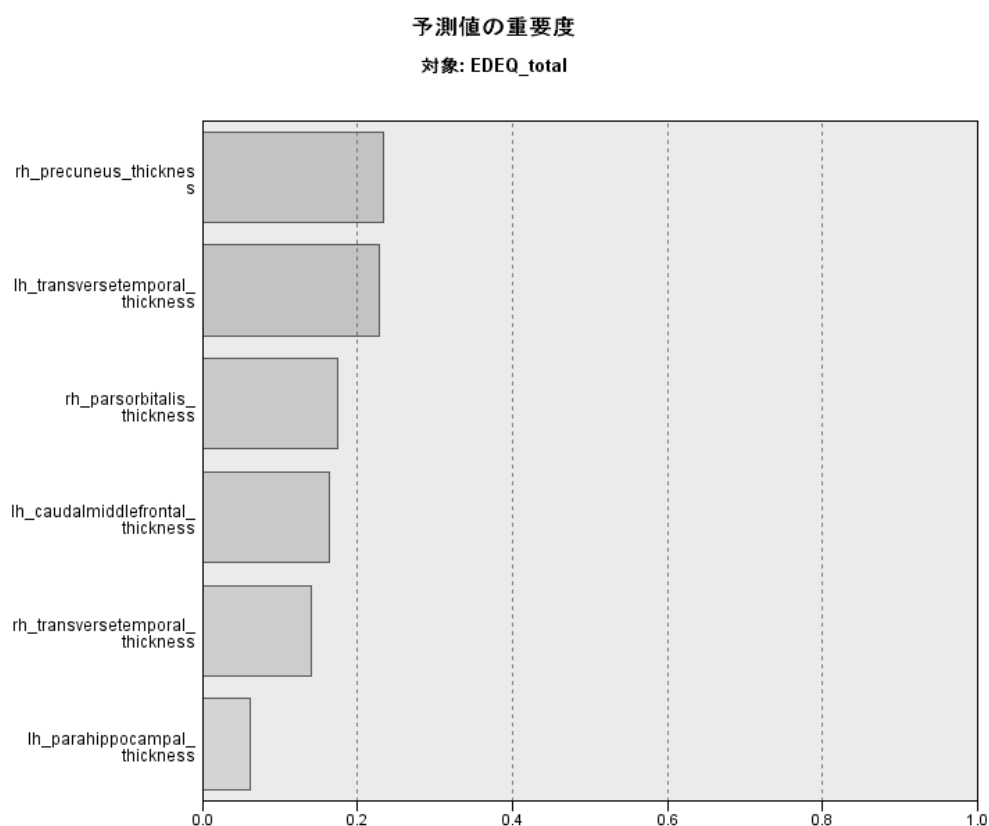


図3. EDEQスコアを予測する領域別平均皮質厚値の重要度

取っていた。

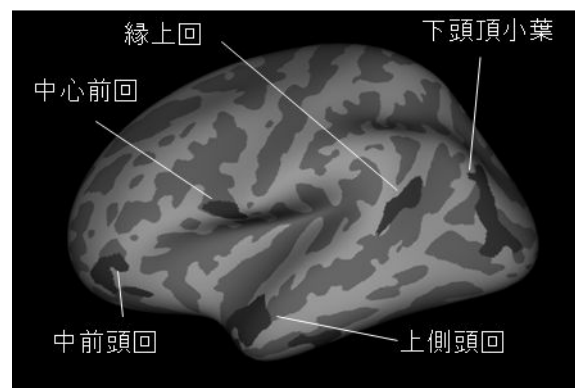


図4a. AN患者の皮質厚変化率上昇。
左大脳半球外側面。

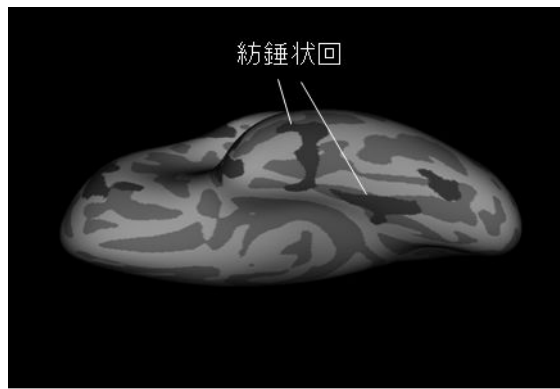


図4b. AN患者の皮質厚変化率上昇。
左大脳半球腹側面。

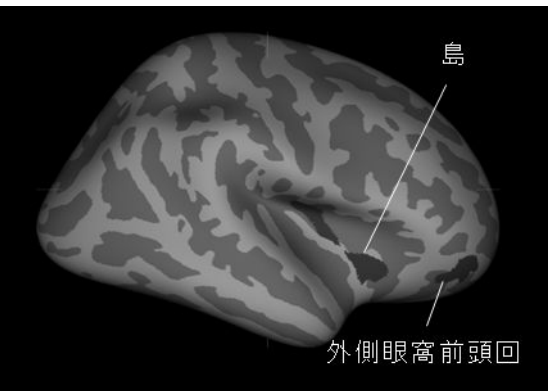


図4c. AN患者の皮質厚変化率上昇。
右大脳半球外側面。

(産業医科大学での解析結果)

女性の神経性やせ症患者 10 名 (AN 群) と健常者 24 名 (健常対照群) の安静時脳活動の解析を試みた。AN 群は制限型 9 名、過食排出型 1 名で平均病脳期間は 9.2±3.02 年 (mean ±S.E.) であった。両群間に年齢の有意差はなく (AN 群 31.5±4.51 歳、健常対照群 25.1±0.94 歳、Welch's t test $p=0.20$)、Body Mass Index (BMI) は AN 群が有意に低かった (AN 群 13.3±1.24kg/m²、健常対照群 50.0±0.94kg/m²、Welch's t test $p < 0.001$)。

全被験者の開眼安静時 fMRI 画像を matlab 上で SPM12 及び CONN toolbox を用いて解析を行った。安静時の局所脳活動の指標である ALFF(amplitude of low-frequency fluctuation)および fALFF(fractional amplitude low-frequency fluctuation)を用いて両群の安静時脳活動の比較を行った。

どちらの指標でも AN 群が健常対照群より活動が上昇している部位はなかった。一方で ALFF では左中前頭回と右前島皮質の活動低下が示唆された(表 1)。

Brain regions	BA	Side	MNI coordinates			No. of voxels	T value
			x	y	z		
Control > AN							
Middle Frontal Gyrus	10	L	-38	58	10	446	7.07
Anterior Insular	13	L	36	22	-8	245	5.82
AN > Control							
No suprathreshold clusters							
Voxel threshold: p<0.001 uncorrected, Cluster threshold: p<0.05 FWE corrected.							

Voxel threshold: $p < 0.001$ uncorrected, Cluster threshold: $p < 0.05$ FWE corrected.

表 1. AN 患者で ALFF が低下した脳部位

また、fALFF では左前中心回、左紡錘回、左前帯状回、両側の中前頭回と内側前頭回の活動低下が示唆された(表 2)。

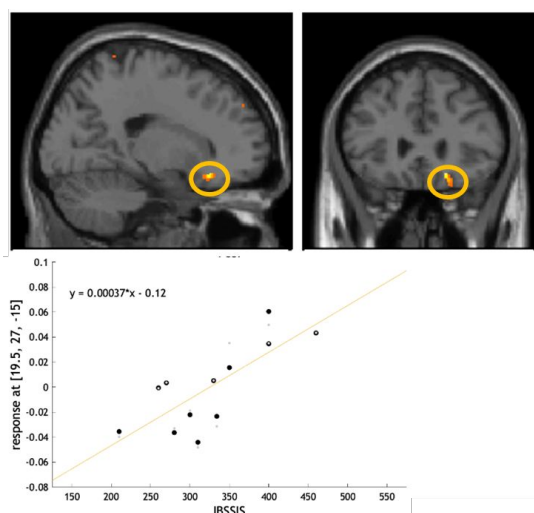
Brain regions	BA	Side	MNI coordinates			No. of voxels	T value
			x	y	z		
Control > AN							
Precentral Gyrus	4	L	-22	-26	70	4074	9.08
Fusiform Gyrus	37	L	-42	-48	-20	350	5.71
Medial Frontal Gyrus	11	R	6	52	-16	320	5.93
Middle Frontal Gyrus	47	L	-42	36	-8	278	6.58
Medial Frontal Gyrus	10	L	-12	72	-4	235	7.58
Middle Frontal Gyrus	8	L	-26	36	42	163	5.47
Anterior Cingulate	32	L	-6	38	24	151	7.13
AN > Control							
No suprathreshold clusters							

表 2. AN で fALFF が低下した脳部位

(IBS の解析結果)

IBS 患者に関しては、従来通り治療前後の縦断研究を継続し、NCNP において 13 例の患者群を対象として MRI 検査を実施しており、令和元年度末までに 5 例の治療介入前の検査を実施済みである。予備的な解析において、IBS の重症度スコアと右前島皮質の灰白質量との正相関が認められた (図 5)。

(図 5) IBS 重症度と右前島皮質量



D. 考察

(東北大学での解析結果への考察)

摂食障害患者の横断的データ解析で特定された中心傍回 (図 2 ab) は身体感覚情報に関与し、下側頭領域は身体全体像を認識する紡錘状回身体領域を含んでいて、AN のボディーイメージ障害との関連が考えられる。楔部は注意機能に関係しており、AN の認知機能障害には注意機能の欠陥も知られている。また、摂食障害の重症度との回帰分析で特定された右楔前部、左横側頭回、右外側眼窩前頭野、左海馬傍回 (図 3) は負の予測因子、左中前頭回尾側、右横側頭回は正の予測因子となった。楔前部には前述の通り身体マップが存在する。眼窩前頭野は報酬評価に関与しているが、AN 患者は報酬系が抑制されていると考えられている。縦断データ解析によって特定された領域、左上側頭回、左下頭頂小葉、左中前頭回、左縁上回と左紡錘状回、右頭皮質、右眼窩前頭回 (図 4 abc) では 1 年間で皮質厚の有意な増加があったものと判断される。紡錘状回、下頭頂小葉、縁上回は身体認知に関与している。眼窩前頭野は報酬評価に関与する。これら領域の皮質厚増加は、治療介入の効果を反映している可能性がある。

(産業医科大学での解析結果への考察)

中前頭回は spatial working memory に関与し、自己の体形に関する視覚情報処理に関連している (Peelen 2007)。この部分の障害がボディーイメージの障害を惹き起こし体重維持に必要な行動が障害される可能性が示唆されている (Favaro 2012)。紡錘回は視覚対象の認識や形状の把握に関連する腹側皮質視覚路に含まれる。AN では

この紡錘回の体積減少 (Brooks 2011) や Extrastriate Body Area との機能的結合の低下 (Suchan 2013) が報告されており、ボディーイメージの障害と関連する部位と考えられている。

前島皮質は味覚を含めた複数の身体感覚を統合して内受容感覚を形成する一次味覚野としての機能を持っている (Small 2006)。また、快の体験に関連する辺縁系の一部としての機能を持っている (Craig 2009)。したがってこの領域の障害が摂食障害の食行動異常に関連することが示唆されている[7]。

前帯状回とくに吻側前帯状皮質は葛藤場面で、扁桃体に対して top-down の抑制を行い葛藤解決に寄与すると部位とされている (Etkin 2006)。AN では内側前頭前野から前帯状回にかけて SPECT での血流低下が報告されており (Takano 2001、Naruo 2001)、前帯状回の皮質容量の低下も報告されている (Muhlau 2007)。AN では他者との体形比較の際に前帯状回の活動低下が報告されており、摂食障害の極端な痩せ願望や自己のボディーイメージに歪みに関与すると考えられている (Friederich 2010)。

以上の様に予備的な解析でも摂食障害に特徴的な病態 (ボディーイメージの障害や食行動異常) と関連する領域に対して興味深い結果が得られた。

以上は、単一施設データによる予備的皮質厚解析であるが、興味深い数々の知見が得られている。今後多施設データを集積して解析することにより、より信頼性の高い結果がもたらされるものと期待される。

IBS 患者のデータ解析では、ベースラインデータのみであるが内部感覚との関連が指摘されている右前島皮質との正相関が認められている (図 5)。今後も引き続き縦断データを収集し治療反応性予測を反映する脳画像バイオマーカーの特定が見込まれる。

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、解析系のテストも完了し、脳携帯画像および安静時脳活動の解析パイプラインも構築できた。まだ一部のデータではあるが、縦断データの解析も実施できた。今後は、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ことを目指していく。更に、多施設データを集約したのちに、データフリーズをして他施設共有用のデータベースを確定し、各施設で 2 次解析ができる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

- 1) Kano M, Oudenhove LV, Dupont P, Wager TD, Fukudo S. Imaging brain mechanisms of functional somatic syndromes: potential as a biomarker? Tohoku J Exp Med 250(3):137-152, 2020.

2. 学会発表

(国内)

- 1) 関口敦, 守口善也, 佐藤康弘, 平野好

幸, 吉内一浩, 磯部昌憲, 兒玉直樹,
吉原一文, 安藤哲也. 摂食障害に対
する認知行動療法の有効性の神経科学
的エビデンスの創出 第 23 回日本摂
食障害学会学術集会 東 京

2019/11/2

- 2) 関口敦 脳画像研究で検証する中枢神
経感作病態. シンポジウム 6「中枢神
経感作病態としての心身相関」第 2 回
日本心身医学関連学会合同集会, 2019
年 11 月 15~17 日, 大阪市中央公会堂
- 3) 福土審 中枢神経感作病態における心
身相関. シンポジウム 6「中枢神経感
作病態としての心身相関」第 2 回日本
心身医学関連学会合同集会, 2019 年 11
月 15~17 日, 大阪市中央公会堂

(国際学会)

該当なし

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