

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 小原千郷（研究協力者）
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）
研究員 富田吉敏（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）

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）

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）。

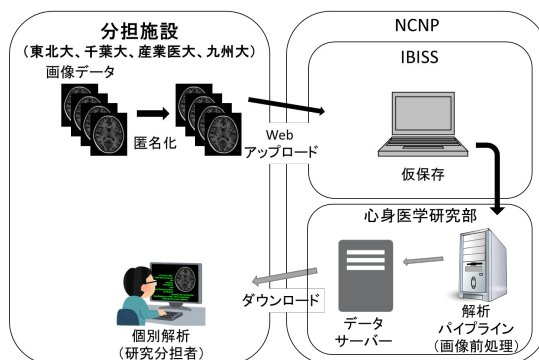


図1：脳画像データ共有・解析体制

本研究事業では、NCNPで構築した解析パイプラインにて1次解析を試行し、2次解析を担当する分担施設（東北大学、産業医科大学）で横断データおよび縦断データも対象とした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,D . 研究結果および考察

研究結果及び考察に関しては、年度毎に提示する。

C 1 . 研究結果【2017 年度】

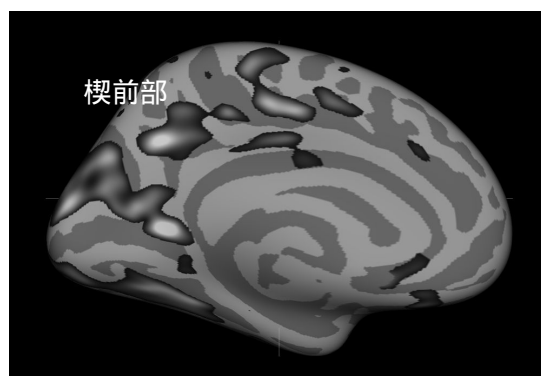
NCNP において、T1 強調像および拡散強調画像の 1 次解析が実施可能な解析パイプラインを構築した。各施設のサンプル画像を集約し、1 次解析が可能であることを試験的な解析を実施することで確認をした。

(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)。

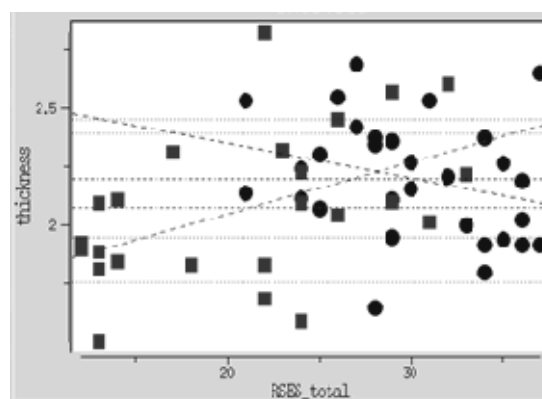
図 2. 患者で有意に皮質厚の低下していた領域



(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^R(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。

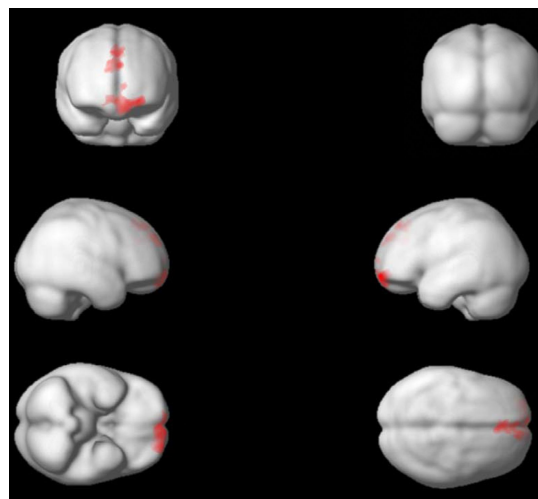
解析の結果、AN群と対照群の間には、年齢、教育年数、身長、推定 full IQ には有意差はなかった。体重は AN 群が有意に低かった(表1)。

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

D1．考察【2017年度】

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と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感情の trait と関係し、機能的結合が自尊感情の state が報告されている[7]。自尊感情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感情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。

C 2 . 研究結果【2018 年度】

NCNP において、安静時脳活動の 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)

東北大学で撮像した AN 患者 30 名 (ANR18 名、ANBP12 名) と健常女性 23 名、健常男性 21 名の皮質厚を Freesurfer で比較した。一般線形モデルによる 3 群の 1 元配置分散分析では、両側の紡錘状回、峡部帯状回と中側頭回、右半球の眼窩前頭野で有意な結果を得た。Bonferroni の補正による t 検定で行った多重比較によると、AN 患者と健常女性間では、AN 患者の方が左半球の紡錘状回、峡部帯状回、右半球の紡錘状回、眼窩前頭野で皮質厚が有意に低下していた。AN 患者と健常男性の比較では左半球の峡部帯状回、外側眼窩前頭野、右半球の後帯状回、紡錘状回、上側頭回で AN 患者の皮質厚が有意に低下していた (図 5)。健常男女間に有意差はなかった。

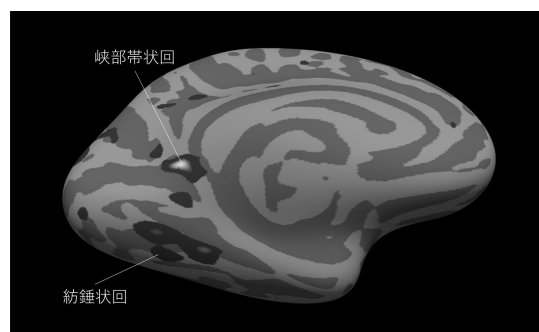


図 5 AN 患者で皮質厚が有意に低下していた領域。一般化線形モデルによる一元配置分散分析 (Cluster-wise corrected $p < 0.05$)、膨張処理したテンプレート脳に投影。

同じく東北大学で撮像した AN 患者 25 名 (ANR15 名、ANBP10 名) と健常女性 13 名、健常男性 11 名の白質繊維を Freesurfer のモジュールである TRActs Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA) で比較した。3 群の Kruskal-Wallis 順位和検定では白

質繊維統合性の指標である Fractional Anisotropy (FA)が両側の帯状束、弓状束で有意な結果を得た。BH 法で補正した多重比較 Wilcoxon 順位和検定では両側帯状束において健常男性に比較して健常女性で FA が有意に低下していた。同部位では健常男性より AN 患者の FA が低下しており、一方で AN 患者と健常女性の間には有意差はなかった。右弓状束は AN 患者が健常女性、健常男性より FA が低下していたが、健常者男女間に差はなかった。(図 6)

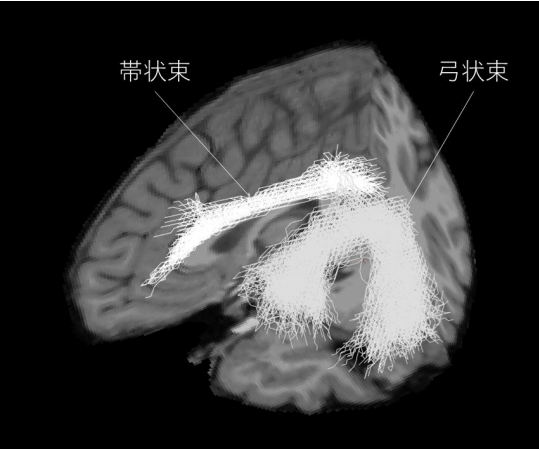


図 6 健常女性が健常男性より有意に Fractional Anisotropy の低下を示した白質繊維束。健常女性の一例。

(産業医科大学での予備解析)
神経性食思不振症制限型 9 例(AN 群)と健常対照群に 25 名(対照群)について、matlab^R (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。
AN 群と対照群の間には、年齢、身長には有意差はなかった。体重は AN 群が有意に

低かった。また教育年数は AN 群が有意に短く、推定 IQ も AN 群が有意に低かった(表 2)。

表 2

項目	AN群	対照群	p値
年齢	30.7± 5.0	26.1± 1.4	0.40
教育年数	12.9± 1.3	16.7±0.4	0.02*
身長	156.8± 1.5	159.2± 1.0	0.20
体重	33.2± 1.2	50.1± 0.9	<0.00001*
Body mass index	13.5± 0.5	19.8±0.3	<0.00001*
Full IQ	96± 4.1	107.4± 1.4	0.02*

Welch's t test, * $p<0.05$

年齢、頭蓋内容積、教育年数、推定 IQ 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 $p=0.001$ uncorrected, cluster-corrected p (family-wise error rate; FWE) = 0.05 (threshold; $k = 892$ voxels))。

AN 群は対照群と比較して左下前頭回三角部 (MNI coordinates $x=-51$ $y=27$ $z=-10$, t -value 5.58, cluster size 892, FWE-corrected $p=0.03$) と左眼窩前頭皮質 (MNI coordinates $x=-24$ $y=64$ $z=-9$, t -value 5.27, cluster size 1914, FWE-corrected $p=0.004$) の部分で皮質容量が低下していた。AN 群が対照群より皮質容量が増加している部分はなかった。AN 群では左下前頭回三角部の皮質容積と Maudsley 強迫神経症質問紙(MOCI)の下位項目の確認(checking)と全体の合計点で負の相関がみられたが、対照群では相関はみられなかった(表 3)。

表 3

部位		AN群		対照群	
		checking	合計点	checking	合計点
左下前頭回三角部	rho	-0.70	-0.69	0.28	-0.18
	p	0.04*	0.04*	0.89	0.40

Spearman correlation, * $p<0.05$

また上記の症例に対して機械学習アルゴリズムを利用した多変量解析を試みた。Freesurfer software library version 6.0 用いて 109 の解剖学的領域ごとの皮質容積を求めた。領域ごとの体積は被験者ごとの全頭蓋内容容積で補正を行った。その値を LASSO algorithm(以下 lasso)、L1 正則化線形 Support Vector Classification(以下 L1SVC)、random forest(以下 RF)を用いたモデルを作成し leave-one-out 交差検証によって検証した。

lasso モデルの AUC(Area under an ROC curve)は 0.83、L1SVC モデルの AUC は 0.89、RF モデルの AUC は 0.68 であった。この中で L1SVC のモデルの予測が統計学的に有意であった(χ^2 検定 $p=0.002$)。

L1SVC のモデルは、accuracy 0.76、sensitivity 1、specificity 0.68 であった。L1SVC のモデルによって予測に利用された領域は 13 領域で、両側下前頭回三角部 (Model Coefficients lt.: -0.28, rt.: -0.05)、左楔前部 (Model Coefficients -0.22)、左上後頭溝・横後頭溝 (Model Coefficients -1.1)、左中前頭回 (外背側前頭前野) (Model Coefficients -0.07) などであった。このモデルによって計算された confidence scores は体重との相関が有意であった (Spearman's $\rho = -0.45$, $p=0.008$)。しかし体重の影響を除いても、EDI-2 の体型への不満 (Spearman's $\rho = 0.74$, $p=0.0000009$) や EDEQ の体型へのとらわれ (Spearman's $\rho = 0.71$, $p=0.000004$) と有意に相関した。

D 2 . 考察【2018 年度】

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、前年度に構築した 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に、安静時脳活動の解析パイプラインも増設、NCNP 内に設置したワークステーション内に構築をした。

AN は低体重の深刻さに対する認識の欠如や、自己評価が体型や体重に異常に影響されるといった症状がみられる疾患であるが、「自己認識の障害」が中核となる疾患といえる。自己認識に関わる神経活動として、安静時脳活動の解析によって検出される Default mode network (DMN) を AN において検討することは重要と考えられる。すでに AN において報告されている数本の論文を検討すると、McFadden らは、楔前部での DMN における機能的連結の減少を (McFadden 2014)、Cowdrey らは、回復した AN では、楔前部と前頭葉背外側部での機能的連結の増加を報告しており (Cowdrey 2014)、これらの二つの論文は全く逆の結果となっていた。AN の患者は病期によって DMN の活動性が変化する可能性が考えられ、縦断研究が重要であると考えている。

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。

東北大学の解析において、患者群で皮質厚が低下していた紡錘状回は体型認知の中心であり、やせ願望、肥満恐怖、ボディイメージの歪みを示す摂食障害患者にとって極めて重要な領域である。また峡部帯状回は後帯状回と海馬傍回の間を結んでいて、Default Mode Network の中心であり、内省やエピソード記憶想起に関与する。患者の皮質厚がこれらの領域で低下していることが、体型を中心とした自己認知の障害に関連し

ている可能性がある。

白質統合性の解析において、健常男女間で有意差のあった帯状束は患者で皮質厚の低下していた峡部帯状回を後帯状回、前帯状回と結んでいる繊維束である。もう一つ健常男女間で有意差のあった鉤状束は皮質厚に有意差のあった側頭葉と眼窩前頭野を結んでいる。健常男女間で差がみられた2つの線維束は、摂食障害の罹患率が男女比1:10と大きな偏りがある原因となっている可能性があると考えられる。

産業医大で検証した L1SVC のモデルでは、単に体重による変化だけではなく、摂食障害の中核的な症状と強い相関を示し、摂食障害の病態を反映しているものと考えられた。今後症例数を増やして検討することが必要と考えられた。

現時点では、単一施設での検討ではあるが、摂食障害の病態と深く関わり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義な結果がえられるものと考えられる。

C 3 . 研究結果【2019 年度】

(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 7a) と左外側後頭野 (図 7b) 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。

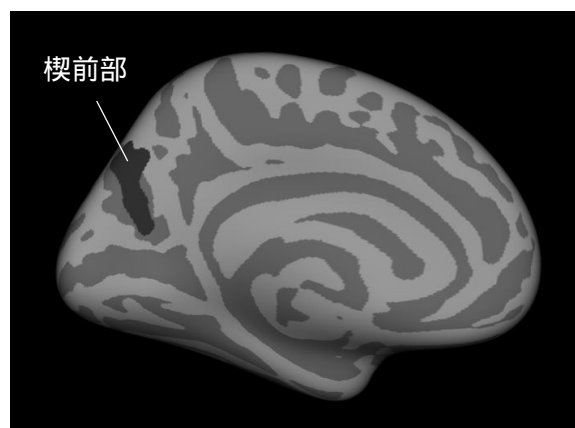


図 7a. AN 患者の皮質厚低下
(左大脳半球内側)

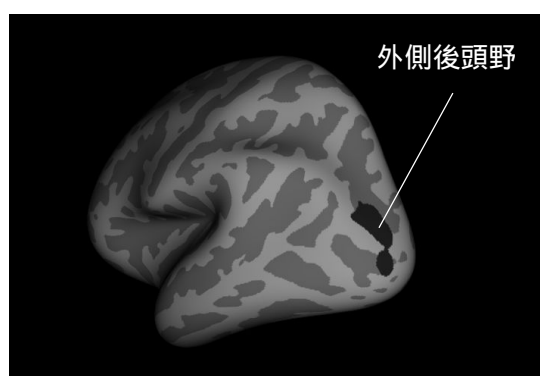


図 7b. AN 患者の皮質厚低下
(左大脳半球尾側)

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 8)。

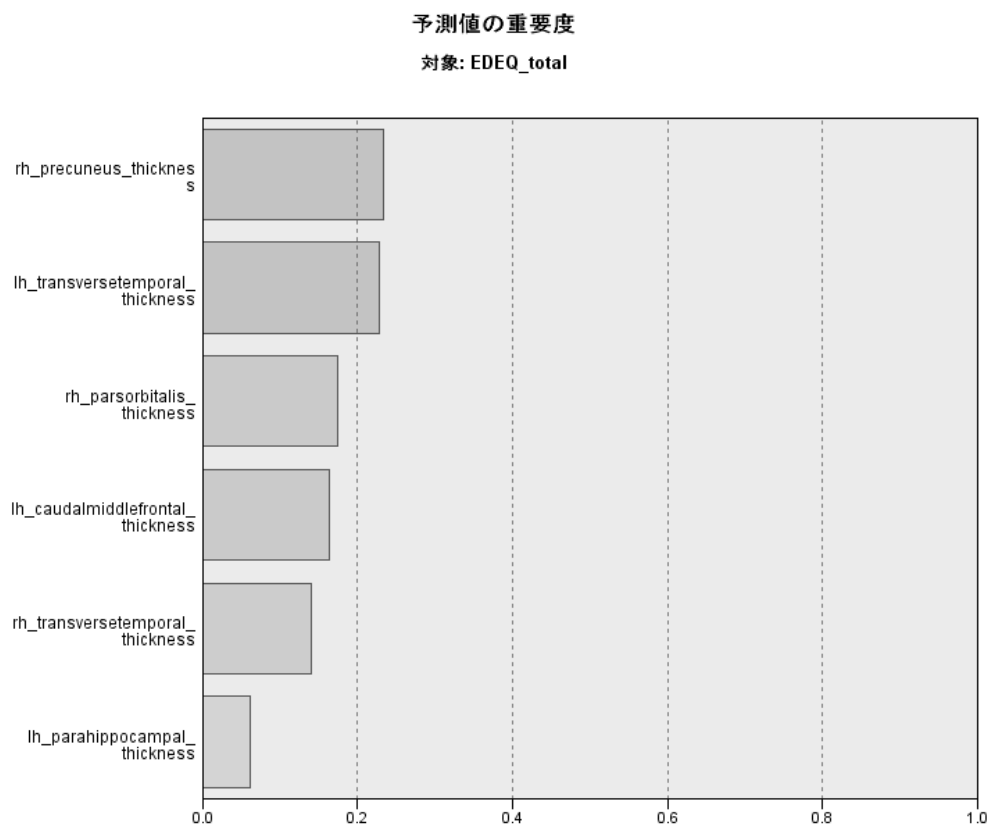


図8. EDEQスコアを予測する領域別平均皮質厚値の重要度

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 $= (t1 \text{ での皮質厚} - t0 \text{ での皮質厚}) / (t1 - t0)$ 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 9a)と左紡錘状回(図 9b)、右頭皮質、右眼窩前頭回(図 9c)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取っていた。

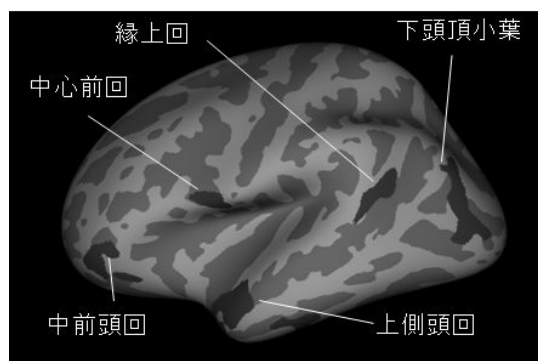


図9a. AN患者の皮質厚変化率上昇。
左大腦半球外側面。

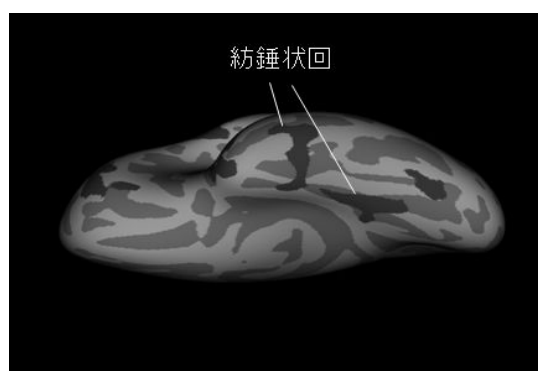


図9b. AN患者の皮質厚変化率上昇。
左大腦半球腹側面。

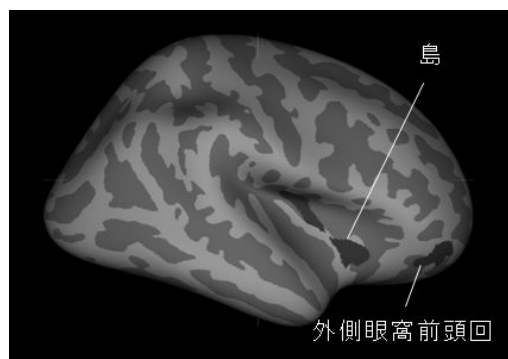


図9c. AN患者の皮質厚変化率上昇。
右大腦半球外側面。

(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 ($\text{mean} \pm \text{S.E.}$) 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 $13.3 \pm 1.24 \text{ kg/m}^2$ 、健常対照群 $50.0 \pm 0.94 \text{ kg/m}^2$ 、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 4)。

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.							

表 4 . 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 5)。

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 5 . 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 10)。

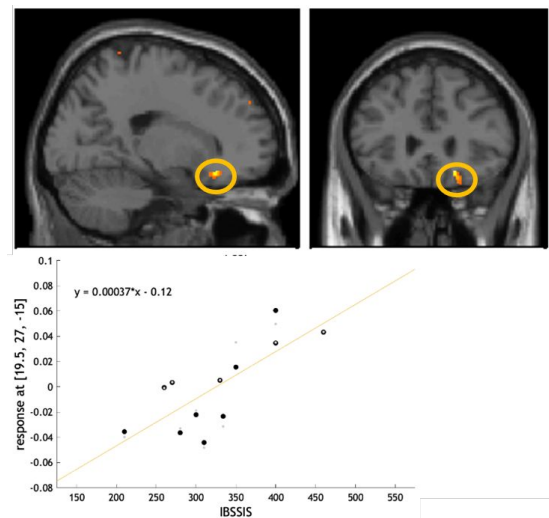


図 10 . IBS 重症度と右前島皮質量

D3 . 考察【2019 年度】

(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、下側頭領域は身体の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 8)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 9abc)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（Muhallau 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 10）。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。脳画像解析研究においては、脳形態画像を中心に予備的解析を行っている。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、縦断データの解析でも同様の傾向を認めている。今後さらに症例数を増やすことによってさらに有意義な結果がえられるものと考えられる。

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

【2017 年度】

- 1) 榎藤元治，河合啓介，守口善也，樋渡昭雄，高倉 修，吉原一文，森田千尋，山下 真，江藤紗奈美，須藤信行．ニューロイメージング心身医学の新展開：心身医学における安静時機能的MRI 研究．心身医学 57(7): 724-729, 2017.
- 2) 兒玉 直樹,高橋 昌稔．【目に見えるストレス:ニューロイメージング心身医学の新展開】脳画像と機械学習．心身医学，57 巻 7 号，730-735，2017 年

【2018 年度】

- 1) Kodama N, Moriguchi Y, Takeda A, Maeda M, Ando T, Kikuchi H, Gondo M, Adachi H, Komaki G. Neural correlates of body comparison and weight estimation in weight-recovered anorexia nervosa: a functional magnetic resonance imaging study. Biopsychosoc Med. 12:15，2018 年
- 2) Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S.

Understanding neurogastroenterology from neuroimaging perspective: a comprehensive review of functional and structural brain imaging in functional gastrointestinal disorders. J Neurogastroenterol Motil 24: 512-527, 2018.

- 3) 榎藤元治，守口善也. 神経性やせ症の default mode network. Clinical Neuroscience,37(2):217-219, 2019.

【2019 年度】

- 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)

【2019 年度】

- 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)

【2017 年度】

- 1) Gondo M, Kawai K, Moriguchi Y,
Hiwatashi A, Takakura S, Yoshihara K,
Morita C, Yamashita M, Eto S, Sudo N.
Altered default mode network following
an integrated hospital treatment for
anorexia nervosa 24th World Congress
of the International College of
Psychosomatic Medicine(ICPM), Beijing,
2017/9/13-16.

【2019 年度】

- 1) Gondo M, Kawai K, Moriguchi Y,
Hiwatashi A, Takakura S, Yoshihara K,
Morita C, Yamashita M, Eto S, Sudo N.
The effects of integrated hospital treatment
for anorexia nervosa : a longitudinal
resting state functional MRI study. 25th
World Congress of the International
College of Psychosomatic
Medicine(ICPM), Florence, 2019/9/11-13

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