

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：東京大学・医学部附属病院・教授 笠井清登
3. 研究開発の成果

本研究は、安静時機能的 MRI (rs-fMRI) および構造 MRIT1 強調画像を用いて、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した。双極性障害患者や統合失調症患者はうつ病と誤診されやすいが、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が高いと考えられた。気分障害の補助診断法が実用化された例は、NIRS を除いて国内外に例がなく、国際的にみても独創的な取り組みとなると考えられた。

本研究では、うつ病・双極性障害・統合失調症の患者を対象に rs-fMRI および T1 強調画像を撮像し、データベース作成の上で鑑別診断補助システムを構築し、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た。

多施設で統一したプロトコルでの撮像を可能にすべく、標準撮像プロトコルガイドラインを作成した。T1 強調画像、rs-fMRI の各々について、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 社における代表的な撮像パラメタが掲載された。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尺度、研究用修正型 GAF 日本語版などについても統一し、これらを学術誌に発表したうえで、ウェブサイトにて情報提供した。継続的な画像品質保証・品質管理のため、ファントム画像を用いた幾何歪みの補正プログラムと、灰白質・白質・脳脊髄液のコントラストを定量化するプログラムを作成した。さらに、画像付帯情報からの主要撮像条件の抜粋、キー画像の生成を自動で行うプログラムを開発した。rs-fMRI による脳領域間相関マトリクスを用い、Support Vector Machine による 2 群の判別を行った。その結果、気分障害群と健常群は 95% の精度で、統合失調症群と健常群は 100% の精度で判別が可能であった。また、気分障害と統合失調症を 99% の精度で判別することができた。脳構造 MRI データを用いて、気分障害に特徴的な脳構造異常を検討し、膝下部帯状回が有意に萎縮していることを見出した。

さらに、気分障害と統合失調症との鑑別についての検討を行い、気分障害は健常者と統合失調症の間に位置することを示した。また、同一ベンダーの MRI 装置を用いて、異なる研究サイトの異なる撮像条件から得られた健常被験者と気分障害患者の rs-MRI データから判別器を作成した。単一施設データで 80%を超える高い精度を示し、複数施設のデータを混在させて学習させた場合には精度・汎化精度が下がるものの 60-70%の比較的良好な判別器を作成することができた。構造 MRI/rs-fMRI の高空間分解能と NIRS の高時間分解能を相補的に組み合わせた補助診断法の開発へ向け、検討した。双極性障害では健常者やうつ病患者と比較して右島灰白質体積が減少し、うつ病患者では健常者や双極性障害と比較して右背外側前頭前皮質において言語流暢性課題中の血流賦活が小さいことを見出し、MRI と NIRS との相補的利用の可能性が示唆された。

本研究終了後の展開として、本補助診断法を気分障害の新規治療法開発の効果判定のエンドポイントとして応用することにつなげる。さらに、本手法が確立されれば、うつ症状を呈する患者の MRI データを、多施設で共通のプロトコルで大規模に収集し算出できるため、DSM-V でもなし得なかった、精神疾患の診断基準にバイオマーカーを組み入れることによる診断の標準化に大きく貢献するものと考えられる。