



千葉大学
CHIBA UNIVERSITY



国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター
National Center of Neurology and Psychiatry



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



東北大学



九州大学
KYUSHU UNIVERSITY



産業医科大学
University of Occupational and Environmental Health, Japan

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

令和6年3月18日
国立大学法人 千葉大学
国立大学法人 京都大学
国立大学法人 東北大学
国立大学法人 九州大学
学校法人 産業医科大学

神経性やせ症（拒食症）の脳機能異常を網羅的に解明

世界初 多施設共同研究による fMRI データの大規模解析

■ 研究の概要・リード文：

千葉大学子どもこころの発達教育研究センターの須藤佑輔特任研究員、平野好幸教授らの研究チームは、全国 5 施設との共同研究により脳機能画像の大規模解析を実施し、**世界で初めて神経性やせ症における脳機能異常の網羅的な解明を行いました**。その結果明らかになった全脳 45 領域間の機能異常は、神経性やせ症の病態理解を深めると共に、同疾患の診断マーカーや治療上のターゲットになることが期待されます。

本研究成果は 2024 年 3 月 19 日に、学術誌 Psychological Medicine のオンライン版で公開されます。

■ 研究の背景：

神経性やせ症は太ることへの恐怖から過剰な食事制限や運動を続け、著しい体重減少をきたす摂食障害です。厚生労働省調査研究班によると、神経性やせ症の受診患者数は国内で約 12,000 人、摂食障害全体では約 26,000 人いることが見込まれており、未受診者を含めるとその数は数十万人に上ると推測されています。長期的死亡率も 18%と全精神疾患の中で最も高い重篤な疾患ですが、この疾患がどのような脳の異常により引き起こされているかは未解明です。そのため、有効な薬物療法も開発されておられません。

これまで神経性やせ症で生じている脳の機能異常を明らかにするために、脳の活動状態を調べることでできる **fMRI**^{注1)}を用いて、安静時の**機能的結合性**^{注2)}を調査する研究が数多く行われてきました。しかし先行研究で解析された神経性やせ症の **fMRI データは 30 名以下とサンプルサイズが小さかった**ため、信頼性の不足により研究間で結果の矛盾や不一致が多く、また脳の一部の領域間の機能的結合性の解析しか行うことができていませんでした。そこで本研究では**多施設共同研究により十分なサンプルサイズを確保した上で、全脳の全領域間で機能的結合性の解析を行い、神経性やせ症状で生じている脳機能の異常を高い信頼性をもって網羅的に解明すること**を目的としました。

■ 研究の成果：

本研究では国立精神・神経医療研究センターの監修の元で、千葉大学、東北大学、京都大学、産業医科大学、九州大学にて 2014 年～2021 年の間に収集された fMRI データを解析対象とし、神経性やせ症患者の女性 114 名（制限型^{注3)} 61 名、過食排出型^{注3)} 53 名）、対照となる健常女性 135 名に上るサンプルサイズを確保しました。**大脳皮質・皮質下・小脳および脳の大規模ネットワーク構成領域の計 164 領域を関心領域**^{注4)}として、施設間の撮影条件に由来する誤差の補正も行った上で**各領域間の安静時の機能的結合性を算出し**、群間比較（神経性やせ症群と健常群の比較、神経性やせ症制限型群と過食排出型群の比較）を行いました。その結果、神経性やせ症群では健常群に比べ、**認知制御（背外側前頭前野など）、情動制御（扁桃体や海馬など）、身体的イメージ知覚（紡錘状回など）、視空間認知（後頭頭頂野や小脳など）に関連する領域間で機能的結合性の変化が認められました（図 1）**。具体的には、主に背外側前頭前野を含む 12 の領域間（背外側前頭前野と扁桃体・海馬・上側頭回・側頭極間など）で機能的結合性が亢進していた一方で、主に小脳を含む領域、側頭葉内の領域、前帯状回と視床など 33 の領域間では機能的結合性が低下していました。また神経性やせ症の制限型群と過食排出型群の比較では、制限型群において**舌状回と上烏距溝皮質間および側頭後頭紡錘状回と視覚ネットワーク内側部間**で機能的結合性の亢進が認められました（図 2）。

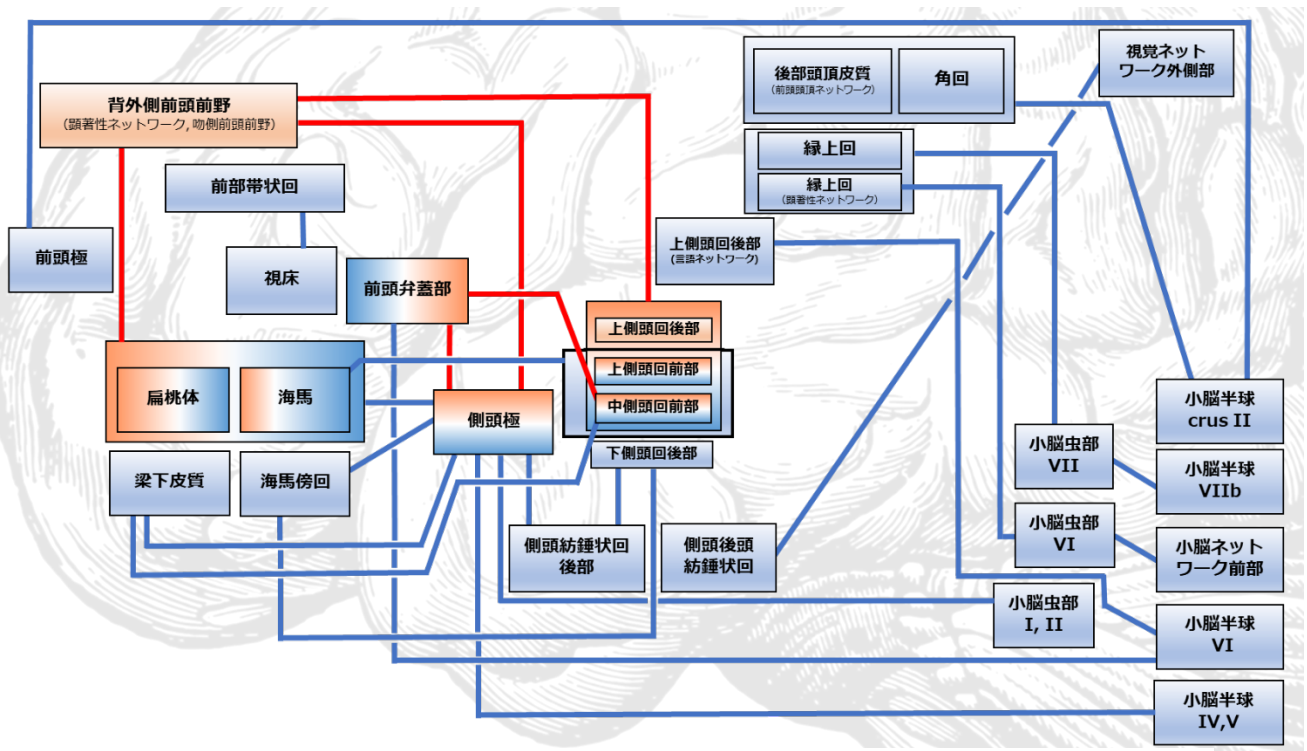


図 1 神経性やせ症で生じていた機能的結合性の变化 (模式図 赤線：機能亢進 青線：機能低下)

表 1 神経性やせ症で变化していた機能的結合性が示唆する病態

| 神経性やせ症で亢進していた安静時機能的結合性 | |
|---|--|
| ■ 背外側前頭前野と複数の領域 間 (側頭回、側頭極、海馬、扁桃体) →食行動の抑制 | ■ 背外側前頭前野と上側頭回・側頭極 間 →心の理論 (Theory of Mind) の障害 |
| ■ 背外側前頭前野と海馬・扁桃体 間 →否定的な情動に対する過剰な認知的制御 | |
| 神経性やせ症で低下していた安静時機能的結合性 | |
| ■ 側頭極と海馬傍回 間 →アレキシサイミア (失感情症) 傾向 | ■ 側頭極と海馬 間 →共感的認知の障害 |
| ■ 側頭紡錘状回後部と下側頭回後部 間 →食物に対する視覚認知の異常 | ■ 側頭後頭紡錘状回と視覚ネットワーク外側部 間 →ボディイメージ障害 |
| ■ 前部帯状回と視床 間 →セットシフト障害 | ■ 小脳と大脳皮質の複数領域 間 →食行動異常 |
| ■ 小脳虫部と縁上回・側頭極 間 →情動調節障害 | ■ 小脳半球 crus II と前頭極 間 →認知機能障害 |

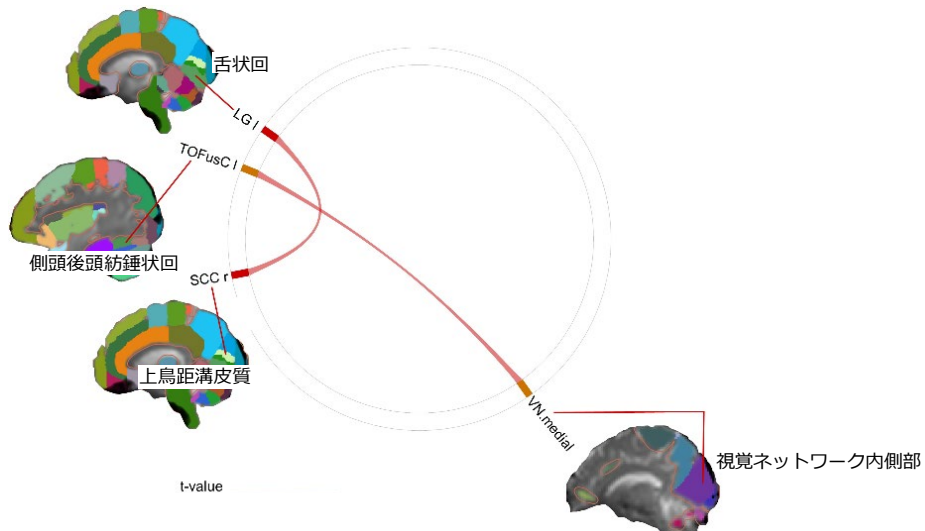


図 2 神経性やせ症の過食排出型に比べて制限型で变化していた機能的結合性 (赤線：機能亢進)

■今後の展望

本研究で示された、健常群との比較で神経性やせ症において変化していた機能的結合性、および神経性やせ症の病型間で差を認めた機能的結合性は、神経性やせ症状の診断や病型の判別に寄与する診断マーカーとなる可能性があります。

また本研究で示された機能的結合性の変化は、神経性やせ症で生じている脳機能異常を網羅的に解明したものであり、表 1 に示したとおり、神経性やせ症患者において認められる様々な症状の神経学的な基盤となっている可能性があります。本研究で示された神経性やせ症の病態をターゲットとした治療法、例えば食行動の抑制や否定的な情動に対する過剰な認知的制御、心の理論の障害などに関わっている可能性のある背外側前頭前野の過剰な活動を緩和する薬物療法の開発などが今後期待されます。

■用語解説

注 1) fMRI: 核磁気共鳴機能画像法。MRI を用いて、脳の神経活動を血流変化の信号から捉える方法。

注 2) 機能的結合性: 脳の領域間の機能的な結びつきの強さ。fMRI で捉えられる脳の各領域における血中の酸素濃度変動がどの程度同調しているかを元に算出される。

注 3) 神経性やせ症 制限型/過食排出型: 神経性やせ症は、過食や排出行動（自己誘発性嘔吐、下剤・利尿剤・浣腸剤の乱用）を認めない制限型と、過食や排出行動を繰り返す過食排出型の二つに分類される。

注 4) 関心領域: Region of interest (ROI)。解析の対象として選択した部位のこと。

■研究プロジェクト

本研究は日本医療研究開発機構 (JP19dm0307104)、日本学術振興会科研費 (JP25460884, JP17K09286)、厚生労働省 (H29-nanbyo-ippan)からの支援を受けて行われました。

■論文情報

タイトル: Comprehensive elucidation of resting-state functional connectivity in anorexia nervosa by a multicenter cross-sectional study

著者: Yusuke Sudo, Junko Ota, Tsunehiko Takamura, Rio Kamashita, Sayo Hamatani, Noriko Numata, Ritu Bhusal Chhatkuli, Tokiko Yoshida, Jumpei Takahashi, Hitomi Kitagawa, Koji Matsumoto, Yoshitada Masuda, Michiko Nakazato, Yasuhiro Sato, Yumi Hamamoto, Tomotaka Shoji, Tomohiko Muratsubaki, Motoaki Sugiura, Shin Fukudo, Michiko Kawabata, Momo Sunada, Tomomi Noda, Keima Tose, Masanori Isobe, Naoki Kodama, Shingo Kakeda, Masatoshi Takahashi, Shu Takakura, Motoharu Gondo, Kazufumi Yoshihara, Yoshiya Moriguchi, Eiji Shimizu, Atsushi Sekiguchi, Yoshiyuki Hirano

雑誌名: Psychological Medicine

DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291724000485>

〈研究に関するお問い合わせ〉

千葉大学 子どものこころの発達教育研究センター 平野好幸、須藤佑輔

TEL: 043-226-2975 メール: hirano@chiba-u.jp (平野)、sudoyusuke0930@gmail.com (須藤)

〈広報に関するお問い合わせ〉

千葉大学広報室

TEL: 043-290-2018 メール: koho-press@chiba-u.jp

国立精神・神経医療研究センター総務課広報係

TEL: 042-341-2711 (代表) メール: ncnp-kouhou@ncnp.go.jp

京都大学 渉外部広報課国際広報室

TEL: 075-753-5729 メール: comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

東北大学大学院 医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院 広報室

TEL: 022-717-8032 メール: press@pr.med.tohoku.ac.jp

九州大学 広報課

TEL: 092-802-2130 メール: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

産業医科大学 総務部総務課 広報係

TEL: 093-588-2030 メール: kohokikaku@mbox.pub.uoeh-u.ac.jp