104　3T-MRIを用いたヒト中脳ドパミン神経系の描出法の確立	小池　進介

【目的】中脳ドパミン神経系の異常は、統合失調症、うつ病など、様々な精神疾患に関与すると考えられている。これらの疾患は思春期に好発し、また、同時期にドパミン神経系が大きく発達することから、思春期におけるドパミン神経系の変化を観察することは、これらの疾患の病態解明に大きく貢献すると考えられる。

近年のMRIの撮影技術の発展により、これまでイメージング研究では観察が困難だった中脳の微細構造を描出することが可能となってきた。しかし、未だに、中脳腹側被蓋野（VTA）、側坐核などの微細構造を描出し、これらを中心とした脳神経系結合を、思春期群や疾患群において描出した研究は存在しない。

本研究では、ドパミン神経系に関与する微小脳構造描出技術の確立、東京ティーンコホートサンプルを用いた大規模縦断MRIデータへの応用、及び東大精神科統合失調症、うつ病MRIデータへの応用を行う。

【方法】まず、VTAの関心領域（ROI）設定について、過去の研究（Murty et al. 2014）で作成されたROIのほか、13名についてニューロメラニン法によるマニュアルトレーシングを実施し、VTAを同定し、これをもとにしたROI作成を行った。Murtyらの ROI、マニュアルトレーシングでの ROI、新たに作成した ROI をシーズにした安静時機能結合を行い、どのROIが妥当性があるか検討した。

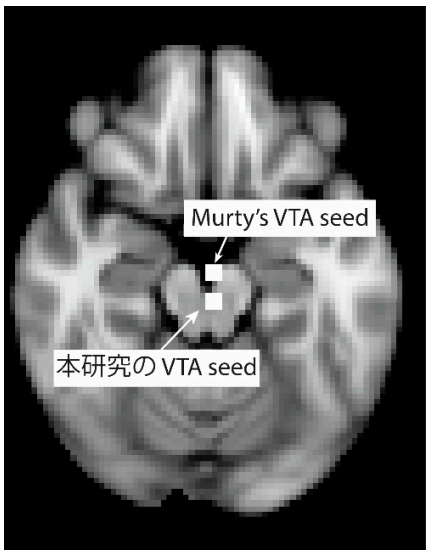
次に、この解析法を用いて、東京ティーンコホートサンプルにおいて、安静時機能結合を描出した。続いて、統合失調症患者33名、大うつ病性障害患者48名、健常対照者107名をにおいても安静時結合解析を行い、比較検討した。

【結果】VTAのROIについては、MurtyらのROIだと、VTA seedが第4脳室と近接し、適切に位置しなかった（下図）。マニュアルトレーシングによるVTAのROIでは、動物を用いた解剖学的研究およびヒトを対象としたMurtyらなどの安静時脳結合解析研究と、今回作成したROIを用いた安静時脳結合解析が同様の結果を示したため、その後の解析ではこのROIを使用することとした。

東京ティーンコホートサンプルにおいて、VTAは全脳と強く結合していることが明らかになった。また、年齢が高まるにつれ、外側後頭葉や中心前回とVTAの機能結合が強くなることがわかった。

疾患データを用いた解析では、健常対照群と比較すると、大うつ病群では後帯状皮質においてVTAとの結合が弱く、内側前頭葉とVTAとの結合が強かった。また、健常対照群と比較すると、統合失調症群でも後帯状皮質においてVTAとの結合が弱かった。疾患群同士の比較では、大うつ病群と統合失調症群の間に有意な神経結合の違いはみられなかった。

VTA seed の違い



104. 3T-MRI を用いたヒト中脳ドパミン神経系の描出法の確立

小池　進介

東京大学 大学院総合文化研究科 進化認知科学研究センター

Key words：磁気共鳴画像，中脳ドパミン神経系，統合失調症，安静時脳機能結合

緒　言

中脳ドパミン神経系は、運動制御だけでなく、意欲、報酬など、様々な意思決定に深く関与する。この神経系は思春期において大きく変化することが分かっており、その結果として思春期の一過性衝動亢進（リスク行動、社会行動、価値形成）に深く関与することが知られている。また、ドパミン神経系の異常は、パーキンソン病、統合失調症、うつ病など、様々な疾患に関与すると考えられている。

ヒトの認知機能発達や精神疾患において、中脳辺縁系、中脳皮質系の関与が深いとされてきた。例えば、統合失調症における陽性症状は中脳辺縁系 D2 受容体の活動亢進が原因とされ、中脳皮質系の活動低下は、統合失調症の陰性症状、うつ病の意欲低下・アンヘドニアの原因とされてきた。しかしこうした仮説は、D2 受容体拮抗薬や覚せい剤を用いた動物実験、臨床研究、死後脳研究から間接的に推定されてきたもので、いまだヒトの中脳ドパミン系に注目した生体イメージング研究はなされていない。統合失調症、うつ病は思春期に好発し、同時期に大きく発達するドパミン神経系の変化との関連をみることは、精神疾患の病態解明に大きく寄与するものと推定される。

近年、3 テスラ MRI による微小脳構造計測および解析技術が進歩し、中脳腹側被蓋野（VTA）、側坐核などの脳微小構造の描出や解析が可能となった。皮質下体積の国内大規模研究では、統合失調症患者では側坐核体積が減少していることが分かった。本研究ではまず、ドパミン神経系に関与する微小脳構造の描出技術を確立する。次に、fMRI 技術を用いた安静時機能結合（rsfMRI）解析を組み合わせ、関連部位の機能結合を明らかにする。以上を踏まえ、本研究では、ドパミン神経系に関与する微小脳構造描出技術の確立、東京ティーンコホートサンプルを用いた大規模縦断 MRI データへの応用、及び東大精神科統合失調症、うつ病 MRI データへの応用を行う。

方　法

1. VTA の関心の領域（ROI）の描出

健常者 13 名を対象に、VTA のマニュアルトレーシングを行い、VTA の ROI を確立した。続いて、先行研究である Murty ら［1］の VTA の ROI と本研究で確立した VTA の ROI を比較し、妥当性を検討した。

2. 東京ティーンコホートサンプルにおける VTA ROI を中心とした安静時脳結合の解析

東京大学で計測されている東京ティーンコホート MRI データ（住民基本代表を基にした n＝3,000 の思春期コホートのサブサンプル n = 300 [初回計測 11 歳はすでに終了、現在 13 歳を計測中]）を対象とし、MRI 計測を行った。1.により確立した VTA の ROI を用いて、大規模解析用のプログラムを組み、これらの大規模 MRI データを半自動的に解析し、VTA を seed とした安静時脳機能結合を描出した。

3. うつ病群および統合失調症群と健常者群での VTA ROI を中心とした安静時脳結合の解析

東京大学医学部精神神経科で計測している健常者、うつ病、統合失調症の MRI データを対象とし、MRI 計測を行った。2.と同様の大規模解析用のプログラムを組み、これらの大規模 MRI データを半自動的に解析し、VTA を seed とした安静時脳機能結合を描出した。さらに、健常群と疾患群、および疾患群同士で VTA seed を中心とした安静時脳機能結合を比較した。

結　果

1. VTA ROI の描出

マニュアルトレーシングによる VTA の ROI を作製し、この ROI の中心位置を VTA seed とした。先行研究［1］での VTA ROI でも、同様に ROI の中心位置を VTA seed とした。これらを、標準脳に載せ、それぞれの位置を確認した。その結果、本研究で描出した VTA seed と比較し、先行研究で同定された ROI を用いた VTA seed は、第 4 脳室と近接していた（図 1）。よって、VTA seed としては、本研究で同定したものの方が、解剖学的には妥当であると考えられた。

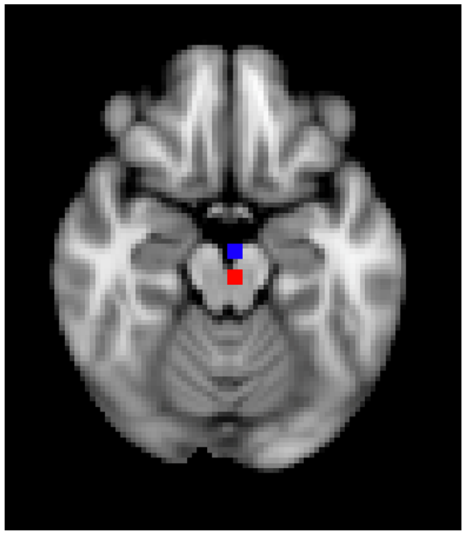


図 1. VTA seed
青：Murty's VTA seed
赤：本研究のVTA seed

次いで、この VTA seed を健常者 13 名に用い、VTA seed を中心とした安静時脳結合解析をおこなった。サルなどの動物を用いた解剖学的研究や、Murty らなどのヒトを対象としたイメージング研究と一部重複するように、VTA seed と前頭葉に強い機能結合をみとめた。

2. 東京ティーンコホートサンプルにおける VTA ROI を中心とした安静時脳結合の解析

MRI データの品質を評価し、解析には 209 名（男児 = 107 名、女児 = 102 名、年齢 = 11.6 歳）のデータを用いた。全脳の皮質で、VTA seed と機能結合を示す脳領域が確認できた。また、年齢と VTA seed との機能結合の強さが有意な正の相関を示す脳機能領域として、外側後頭葉、中心前回が検出された（図 2）。つまり、年齢が高いほど、外側後頭葉や中心前回と VTA seed の機能的結合が強いことが明らかになった。

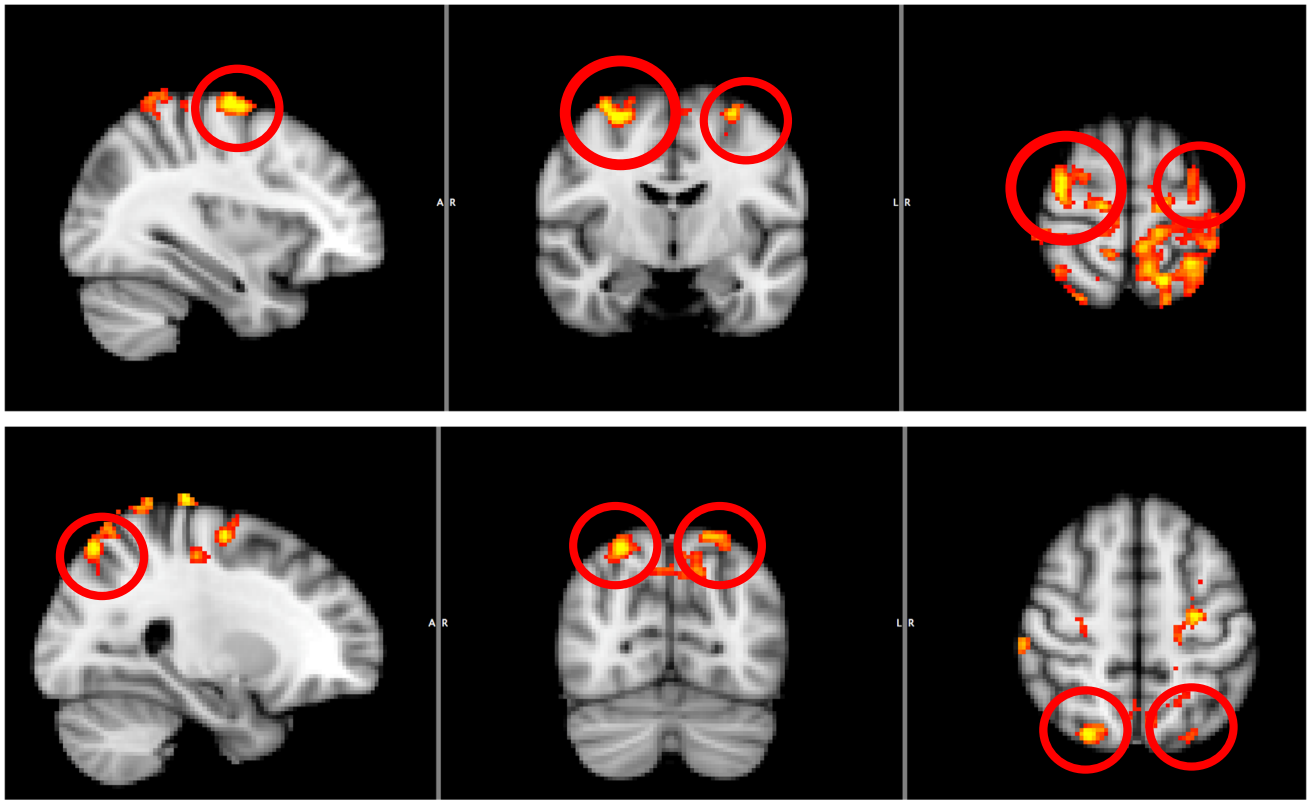


図2. 年齢と正の相関をしめすVTA seedとの結合領域
上段：外側後頭葉、下段：中心前回

3. うつ病群および統合失調症群と健常者群での VTA ROI を中心とした安静時脳結合の解析

東京大学医学部精神神経科にて、MRI データを取得した。データの品質を評価し、解析には、健常者群（107 名）、大うつ病患者群（48 名）、統合失調症群（33 名）を用いることとした。

健常対照群を比較すると、大うつ病群、統合失調症群ともに、VTA と後帯状回との安静時機能結合が弱かった（図 3）。また、大うつ病群では、健常対照群と比較し、VTA と内側前頭前野の安静時機能結合が強かった。大うつ病群と統合失調症群との比較をおこなった結果、VTA seed を中心とする安静時脳結合において、有意な違いはみられなかった。

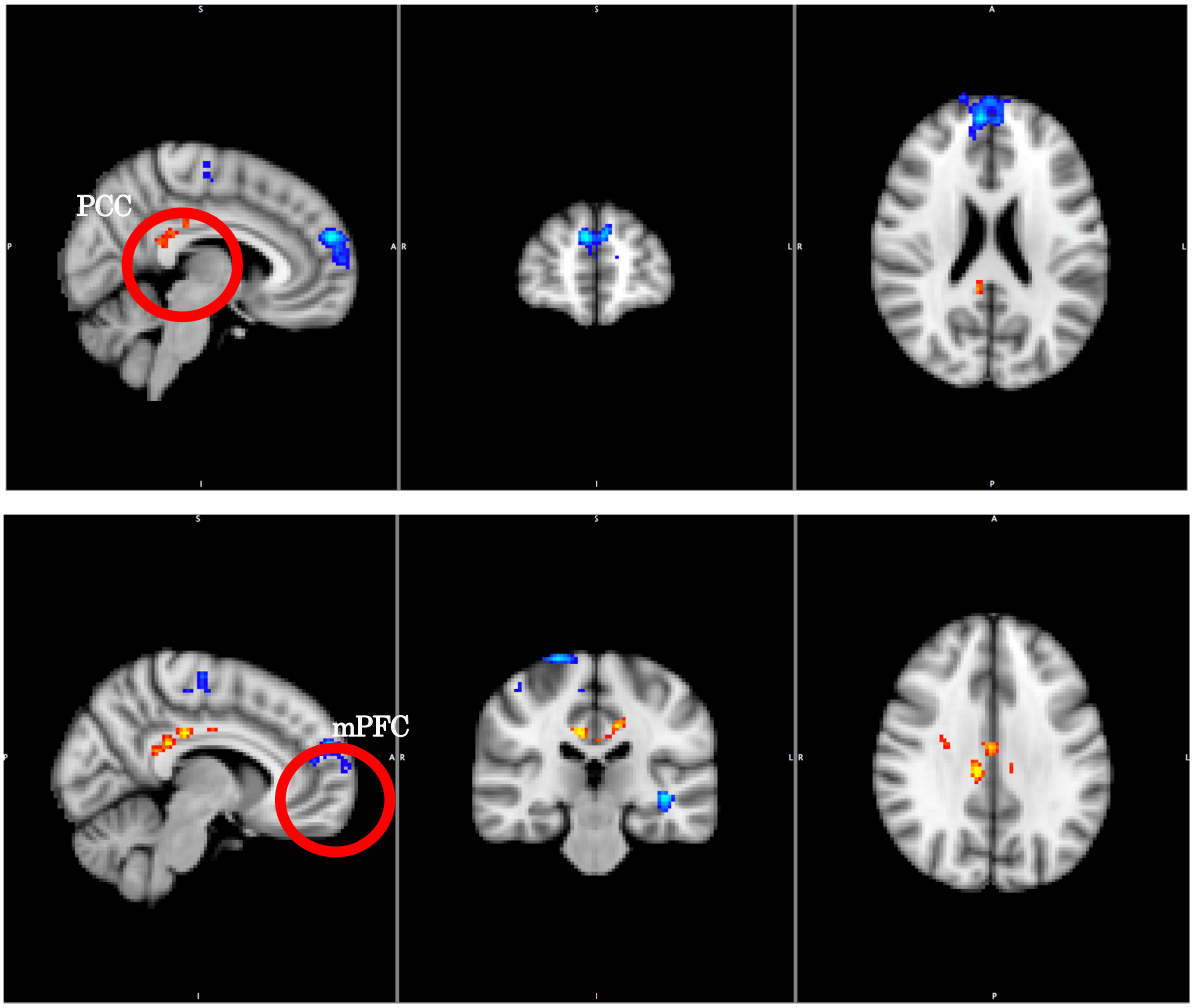


図3. 健常者群と大うつ病群でのVTA seed を中心とする安静時脳機能結合における違い
オレンジ：健常者群＞大うつ病者群、青：健常者群＜大うつ病者群
PCC：後帯状回、mPFC：内側前頭前野

考　察

本研究では、中脳辺縁系・中脳皮質系という、これまでの統合失調症病態仮説に基づく安静時機能 MRI 解析を行った。こうした研究は現在盛んにおこなわれている自動解析法では描出できない知見である。MRI 研究と既存の病態仮説を組み合わせ、精神疾患病態研究のさらなる進展が期待できる。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京大学大学院総合文化研究科進化認知科学研究センターの中村優子である。

文　献

1）　Murty VP, Shermohammed M, Smith DV, Carter RM, Huettel SA, Adcock RA. Resting state networks distinguish human ventral tegmental area from substantia nigra. NeuroImage. 2014 Oct 15;100:580-9. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24979343 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.047