

別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項，第 25 条第 3 項関係）

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	佐藤 陽介
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Resting-state functional connectivity disruption between the left and right pallidum as a biomarker for subthreshold depression (閾値下うつつのバイオマーカーにおける左右淡蒼球間の安静時脳機能結合異常)			
論文審査担当者			
主査	教授 丸山 博文	印	
審査委員	教授 相澤 秀紀		
審査委員	准教授 吉田 隆行		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>近年、うつ症状を有するがうつ病の診断基準を満たさない閾下うつへの関心が高まっている。閾値下うつは、世界中の大学生の間で非常に多く見られ、アンヘドニアや報酬反応性の低下といった臨床的に重要な機能障害を伴い、さらに、うつ病発症の危険因子である。思春期後期の閾値下うつを特定することは、機能障害の改善やうつ病の発症予防につながる有効な介入法の開発に役立つが、診断に有用なバイオマーカーは存在しない。脳画像を用いた精神疾患のバイオマーカー研究の中で、安静状態の自発的脳活動を functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) を用いて測定し、脳領域間の自発的脳活動の相関関係（機能的結合）を対照群と比較する研究は少なくない。その中でも、集団レベルの分析にとどまらず、診断支援につながる個人レベルでの分析を可能にするために、機械学習アルゴリズムを利用する試みが増えているが、その汎化性能が十分でないことも多い。汎化性能が不十分の場合は、学習時に利用したデータのみで過剰に適合してしまう過学習が生じていると考えられ、バイオマーカーによって選択された機能結合で病態を議論することは難しい。これまで、安静時 fMRI の脳機能的結合データに機械学習を適用し、疾患特異的な機能的結合による閾値下うつバイオマーカーを作成し、その汎化性能を検証した研究は存在しない。そこで本研究では、思春期後期の閾値下うつの汎化可能なバイオマーカーを作成すること、さらにその疾患特異的な機能的結合と閾値下うつの重要な臨床症状との関連を検討し、病態の理解につながる知見を得ることを目的とした。</p> <p>研究の対象は 18～19 歳の新入大学生で、入学時に測定したうつ症状重症度評価尺度である Beck's Depression Inventory-II (BDI-II) の得点が 10 点以上の者からランダムに対象を抽出した。研究参加の同意が得られた者に対して構造化面接を行い、過去 1 年の大うつ病エピソード、双極性障害の既往に当てはまる者、精神医学的治療を受けている者を除外し、その際に再度測定した BDI-II 得点が 13 点以上の閾値下うつ者 30 名と年齢性別学歴を合わせた健常者 61 名を対象とした。BDI-II 13 点は大学生のうつ病を検出するためのカットオフ値である。汎化性能検証のための独立データとしては、入学年度の異なる新入大学生のデータを利用した（閾値下うつ者 16 名、健常者 27 名）。安静時 fMRI は 3 テスラ MRI スキャナーを用いて撮像し、被験者はモニター画面中央の固視点を注視し覚醒状態を維持した。各個人において、大脳皮質と皮質下領域を含む 137 領域から時系列データを抽出し、相関行列（9316 の機能的結合）を作成した。閾値下うつのバイオマーカー作成にあたっては 2 つの機械学習アルゴリズムを組み合わせた。正則化正準相関解析（L1-SCCA）では、性別や年齢に関わらず、閾値下うつの診断ラベルだけに関連する機能結合に絞り込み、スパース・ロジスティック回帰（SLR）では、閾値下うつ者と健常者の判別に特に重要</p>			

な少数の機能結合抽出を行った。また、同定された機能的結合と、アンヘドニアおよび報酬反応性に関連する臨床指標（BDI-II サブスコアおよび Environmental Reward Observation Scale (EROS)）との相関を検証した。本研究は広島大学倫理委員会で承認を受けたプロトコルに従って実施し、すべての参加者から書面による同意を得た。

閾値下うつ者と健常者を判別するためのバイオマーカーでは、8 個の機能的結合が抽出され、判別率 80% (AUC 0.84, 感度 70%, 特異度 85%) で有意な判別が可能であることが示唆された ($p < .005$)。独立データ ($n = 43$) を用いた検証では、判別率 79% (AUC 0.75, 感度 84 %, 特異度 72 %) で有意な汎化性能を確認した ($p < .005$)。また、バイオマーカーで抽出された 8 個の機能結合の中で、左右淡蒼球間結合が最も重要であり、唯一 BDI-II サブスコアと EROS スコアともに有意な相関を示した ($|r| \geq 0.450$, $p < .001$)。

本研究は、閾値下うつを正確に予測する安静時 fMRI に基づくバイオマーカーを作成し、その汎化性能を確認した最初の研究である。閾値下うつバイオマーカーでは、疾患特異的な 8 つの機能結合のうち、左右淡蒼球間の機能結合が最も判別に寄与しており、これは、アンヘドニアや報酬反応性の低下といった閾値下うつ臨床的に重要な機能障害に関連している可能性が示唆された。閾値下うつの機能障害の改善やうつ病の発症予防につながる有効な介入法の開発に向けての重要な進展と考えられた。

以上の結果から、本論文は閾値下うつに関わる脳機能結合とアンヘドニアや報酬反応性の低下といった閾値下うつ臨床的に重要な機能障害との関連性を明らかにしたものであり、閾値下うつの病態を理解するための重要な知見を示している。よって審査委員会委員全員は、本論文が佐藤陽介に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。