

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	横山 仁史
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項 2 項該当		
論文題目 Effects of behavioral activation on default mode network connectivity in subthreshold depression: A preliminary resting-state fMRI study (行動活性が閾値下うつへのデフォルトモードネットワーク結合に及ぼす影響 —安静時 fMRI を用いた予備的検討—)			
論文審査担当者			
主査	教授	酒井 規雄	印
審査委員	教授	丸山 博文	
審査委員	講師	山下 英尚	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>閾値下うつは抑うつ症状を有するが大うつ病性障害（うつ病）の診断基準を満たさない一群で，うつ病と同程度の QOL 低下を示し，将来のうつ病発症の危険因子とされる。申請者らはこれまで，認知行動療法の一つである行動活性化が閾値下うつへのうつ症状および QOL の改善に有効であることや (Takagaki et al., 2016)，閾値下うつに対する行動活性化の神経科学的作用機序を課題遂行中の fMRI を用いて明らかにしてきた (Mori et al., 2016; Shiota et al., 2017)。また，近年，安静時 fMRI を用いた自発的脳活動ネットワークに大きな注目が集まっている。特にデフォルトモードネットワーク (DMN) がうつ病の病態生理に密接に関連していることが明らかになっており，閾値下うつでも DMN と他の脳領域の機能結合が強いことが報告されているが，DMN 結合異常が行動活性化によって改善しうるかについては明らかになっていない。そこで，閾値下うつにおける DMN 結合異常に行動活性化が及ぼす効果を示し，その変化と臨床指標の改善との関連について検討した。</p> <p>閾値下うつへの介入群 118 名を介入群 (62 名) と統制群 (56 名) に無作為に割付け，介入群に 5 回 (週 1 回) の行動活性化 (Takagaki et al., 2016) を行った。統制群には質問紙評価のみを行った。この対象の内，介入群 19 名と統制群 21 名について安静時 fMRI 測定を行った。参加基準は，①年齢が 18~19 歳，②構造化面接 (CIDI) の結果が大うつ病エピソードの基準を満たさない，③スクリーニング時および構造化面接実施時，fMRI 測定時の全時点で BDI-II 得点が 10 点以上とした。両群ともに介入前後で安静時 fMRI 測定および質問紙評価を実施した。質問紙は，BDI-II (うつ症状：小嶋・古川，2003)，BADS-AC (行動活性：高垣ら，2013)，EROS (報酬知覚：国里ら，2011)，EQ-5D (QOL：西村ら，1998) を用いた。なお，手続きは広島大学倫理委員会の承認を得たプロトコルに従って実施した。安静時 fMRI データは独立成分分析を用いて解析し DMN テンプレートとの空間的相関値に基づいて 3 つの DMN 成分 (前部，下後部，上後部) を抽出した。各成分はボクセル間の時間相関を基に算出されるため得られたボクセル信号強度を成分内の機能結合値とした。その後，各成分におけるボクセル信号強度および質問紙得点のそれぞれについて，群と時期を要因に，年齢と性別を共変量とした共分散分析を行った。有意水準は質問紙得点に対する解析では $p < 0.05$ (多重比較：Bonferroni 補正) とし，DMN 成分については $p < 0.001$ かつクラスターサイズが 10 ボクセル以上とした。さらに，交互作用の得られた脳領域の結合変化量と，各質問紙の得点変化量との相関係数を算</p>			

出した（有意水準： $p < 0.05$ ）。

結果は、以下のごとくまとめられる。各質問紙得点に対する共分散分析ではうつ症状、行動活性、報酬知覚、QOL の全てにおいて群と時期の有意な交互作用を認め、下位検定でも介入群で有意な改善があり（うつ症状： $p < .001$ ，行動活性： $p < .001$ ，報酬知覚： $p < .01$ ，QOL： $p < .01$ ），介入後には統制群と比べて良好な状態にあることが示された（うつ症状： $p < .01$ ，報酬知覚： $p < .05$ ，QOL： $p < .001$ ）。安静時 fMRI データの解析では DMN 成分のうち、前部 DMN に有意な交互作用がみられ介入群で背側前帯状回（dACC）との結合低下が示された（ $p < .001$ uncorrected, $k > 10$ ）。下後部・上後部 DMN には有意な効果は見られなかった。さらに、介入群において前部 DMN-dACC の結合変化量が QOL 得点改善度と負の相関を示した（ $r = -.61$, $p < .01$ ）。その他の質問紙得点の改善度と前部 DMN-dACC の結合変化量は有意な相関を示さなかった。

本論文により行動活性化が前部 DMN と dACC の機能結合を減少させる可能性が示された。dACC は本来、刺激検出に関わる顕著性ネットワーク（SN）の中心領域として知られている。うつ病では、前部 DMN と dACC が強く結びついていること、両者の結合の強さは反すう時の内的刺激への焦点化や、外的報酬への気づきの低下と関連することが指摘されている。今回の結果は、行動活性化によって DMN と SN 間の独立性が高まり、dACC が本来の機能を取り戻し、内的刺激からの注意の切り替えや外的報酬への気づきが促進されたと考えられた。さらに前部 DMN と dACC の結合低下は QOL の改善と関連したが、内的注意処理を減少させ外的報酬への気づきが増加したことにより、ネガティブな思考の繰り返し（反すう）が減少し、結果的に QOL 改善につながったものと考えられた。

本論文は閾値下うつにおける行動活性化の効果について安静時 fMRI を用いた自発的脳活動ネットワークの観点から検討した最初の研究であり、行動活性化の神経科学的作用機序に関する有益な示唆を与える重要な研究として高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	横山 仁史
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Effects of behavioral activation on default mode network connectivity in subthreshold depression: A preliminary resting-state fMRI study (行動活性が閾値下うつでのデフォルトモードネットワーク結合に及ぼす影響 —安静時fMRIを用いた予備的検討—)			
最終試験担当者			
主査	教授	酒井 規雄	印
審査委員	教授	丸山 博文	
審査委員	講師	山下 英尚	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年2月1日の第73回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年1月31日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 デフォルトモードネットワークを分割する整合性と相互の関連性 2 実施した介入プログラムに対する個別性や効果の持続 3 QOLが増加しなかった対象者の特徴 4 デフォルトモードネットワークにおける性差や加齢の影響 5 うつ病と閾値下うつでのデフォルトモードネットワークの相違 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			