

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	市川奈穂
学位授与の条件	学位規則第4条第1項 <sup>2</sup> 項該当		
論文題目 Primary functional brain connections associated with melancholic major depressive disorder and modulation by antidepressants (メランコリー型うつ病に関わる脳機能結合と抗うつ薬による変化)			
論文審査担当者			
主 査 教授 相澤 秀紀			印
審査委員 教授 丸山 博文			
審査委員 講師 秀 和泉			
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>うつ病は、抑うつ気分と意欲減退に、焦燥感や不眠、食欲低下などさまざまな症状を伴う幅広い症候群である。そのため異種性が高く、薬物療法への治療反応性も人によって異なる。これまでうつ病のサブタイプのうち生物学的均質性が高い一群として、メランコリー型が着目されてきた。メランコリー型うつ病は、非メランコリー型うつ病に比べてプラセボや精神療法に対する反応性が低く、抗うつ薬の効果が高いことが報告されており、より生物学的基盤と関連することが示唆されているが、そのバイオマーカーはいまだ特定されていない。近年、脳画像を用いて精神疾患を特徴づける試行錯誤が続けられる中、特に安静状態における自発的な脳活動を functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) で記録し (安静時 fMRI) 、脳領域間の時間的な同期関係 (機能結合) を対照群との間で比較検討することで、精神疾患の神経基盤について理解を深めようとする試みが増えている。しかし、安静時 fMRI に基づいてうつ病の判別を試みた研究は未だ少なく、特に全脳データから少数の疾患特異的な機能結合を同定し、うつ病のバイオマーカーとして開発した研究は行われていない。そこで本研究では、安静時脳機能結合データに機械学習を適用し、疾患特異的な脳機能結合によるメランコリー型うつ病バイオマーカーを作成すること、さらに抗うつ薬治療によるこのバイオマーカーの変化について検討することを目的とした。</p> <p>精神疾患簡易構造化面接法 (MINI) により判定したうつ病患者 92 名と年齢性別を合わせた健常者 92 名を対象にした。うつ病患者のうち、メランコリー型うつ病は 65 名であった。うつ病患者は抗うつ薬治療開始 0-2 週以内に MRI の撮像を行い、一部の症例は 6-8 週に再撮像を行った。安静時脳機能結合は、3 テスラの MRI 装置により撮像し、実験中は、モニター中央に表示される十字マークを見ながら安静にして眠らないように教示した。解析は、脳溝アトラスに従い全脳 137 領域から時系列データを抽出し、時系列相関をまとめた相関行列 (9316 の特徴量) を個人毎に作成した。その後、正規化正準相関解析 (L1-SCCA) により、性別、年齢、撮像環境 (MRI の機種等) に関わらず、疾患の診断ラベルに基づく特徴量のみ</p>			

に絞り込み、スパース・ロジスティック回帰（SLR）を用いてうつ病か健常者かの判別に特に重要となる少数の特徴量（脳機能結合）の抽出を行った。なお、アルゴリズム内での情報漏洩対策として、連続的な入れ子式の特徴選択を行い、一個抜き交差検証（LOOCV）で判別率を得た。汎化検証のための外部独立データとしては、放射線医学総合研究所の撮像データを利用した（うつ病 11 名，健常者 40 名）。また，他の精神疾患として，昭和大学の自閉症データ（患者 74 名，健常 36 名），京都大学の統合失調症データ（患者 68 名，健常 102 名）を検討に用いた。なお，本研究は広島大学の倫理委員会からの承認を得て実施され，十分な配慮の下に同意取得を行い，匿名化されたデータを用いて解析を行った。

うつ病患者全体を対象として判別器を作成した場合には，21 個の脳機能結合が抽出されたが，判別率は 60%（AUC 0.62）に留まった。これに対し，メランコリー型うつ病に限定した場合には，10 個の脳機能結合が抽出され，判別率 84%（AUC 0.91）まで成績が向上し，有意な判別が可能であることが示唆された。また，外部独立データ（ $n = 51$ ）において検証したところ，判別率 69%（AUC 0.69）で有意な汎化性能が確認された。さらに，他の精神疾患（自閉症，統合失調症等）は判別しないことより，メランコリー型うつ病に特異的な判別器であることが示唆された。これらの脳機能結合にはうつ病に重要とされる脳領域が多数含まれており，6-8 週間の抗うつ薬治療により多くの結合は健常側に变化したが，一部の結合（背外側前頭前野/下前頭回から後部帯状回/楔前部）では，変化しなかった。

本研究において，うつ病全体が対象の場合には低い判別率に留まったのに対し，メランコリー型うつ病に限定した場合には，判別率の向上と外部独立データでの汎化性能が確認された。また，判別に寄与した 10 個の脳機能結合には抗うつ薬治療により健常側に变化するものとしなないものがあり，変化がみられない脳機能結合を標的とした新しいうつ病の治療法開発が期待される。本研究は，安静状態の領域間機能結合という生物学的な指標を用いて，精度の高いメランコリー型うつ病の診断マーカーを初めて確立し，抗うつ薬治療による脳機能結合の変化に差異があることを明らかにした検討で，精神科診断の向上と新規治療法開発につながる重要な進展と考えられた。

以上の結果から，本論文はメランコリー型うつ病に関わる脳機能結合と抗うつ薬による変化を明らかにしたものであり，メランコリー型うつ病の神経基盤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，本論文が市川奈穂氏に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。