安静時機能的 MRI とスパース推定を用いた摂食障害の生物学的基盤の同定

酒井雄希

国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所 数理知能研究室
京都府立医科大学大学院医学研究科 精神機能病態学

【研究の背景】

－20%以上の痩せを特徴とする神経性食欲不振症（Anorexia Nervosa: AN）では、死亡率が 9.4%と高率であることが知られ（Sullivan 1995）、1980 年代から症例数が増加傾向にあることも報告されており（中井 2001）、生物学的基盤の解明と有効な治療法の創出が急務である。

これまでに課題を用いた機能的 MRI（functional MRI: fMRI）研究は数多く報告されているが、結果は非常に不一致である。

近年課題を用いない安静時 fMRI を用いた脳ネットワーク解析が、AN 研究において注目されており、意思決定と関連する前頭前皮質や線条体（Favaro 2013）、認知的コントロールと関連する帯状回（Lee 2014）、内受容感覚と関連する視床や島皮質（Ehrlich 2015）、ボディイメージと関連する視覚野・頭頂皮質・Extrastriate Body Area（EBA）（Favaro 2012）における障害が報告されている。

しかし、先行研究は事前仮説に基づいたもの・単変量の群間比較をおこなったものであり、データ駆動型で多変量のパターンから AN を特徴づけた研究はまだない。

【目　　的】

本研究では安静時 fMRI データから得られた大規模脳ネットワーク情報から、2 つの仮説を検証することを目的とした。

1．大規模脳ネットワークを対象に、スパース推定を組み合わせたデータ駆動型の判別解析を行うことで、比較的少ない被験者からも汎化性の高い判別情報を抽出することができる。

2．AN 患者・健常者を特徴づける大規模脳ネットワークパターンを事前仮説なしに同定する手法として Connectome-wide association study（CWAS）（Shehzad 2014）を用いることで、これまでに報告のあった脳領域での AN 患者における異常を、事前仮説なしに同定できる。

【方　　法】

京都府立医科大学附属病院精神科・心療内科にて DSM-IV-TR の診断基準で AN と診断された患者のうち、①下記の適格基準を満たし、②書面による同意が得られ、③磁性体である金属などが体内にないものを対象とする。適格基準とは、1．精神科構造化面談にて他の精神疾患の合併がない、2．頭部外傷や脳神経疾患の既往がない、などである。

データ収集には梶井町放射線診断科クリニックに設置された 3 テスラのフィリップス社製 MRI を用いた。3 次元収集 T1 強調画像、安静時機能的 MRI を撮像した。

1．判別解析

解剖学的に脳を 140 個に分割し、約 1 万本の結合を特徴量とした。過学習を避けるために、モデルの重みにスパース制約を課すアルゴリズムである Sparse Logistic Regression（SLR）（Yamashita 2008）を用いた。判別精度の検証には Leave one out cross-validation 法を用いた。

2. CWAS

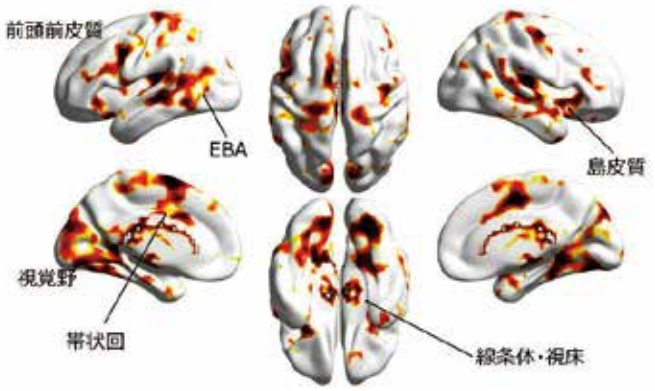
被験者ごとに、ある任意のボクセルに対して、全脳の他のボクセルに対する結合を計算し、これの被験者間の距離を計算する。これに基づき、multivariate distance matrix regression によって、被験者間の距離が診断と関連するかを検証する。前述の操作を全脳の全てのボクセルに対して繰り返し、AN 患者という診断と関連するボクセルを描出する。

【結　　果】

22 人の AN 患者（27 人の撮像を行ったが肝障害他で 5 名除外、BMI 13.7±1.3）と、18 人の年齢をマッチさせた健常対照者（BMI 20.0±2.0）（全て女性）のデータを収集し、解析をおこなった。

判別解析の結果として、約1万本の脳ネットワークのうちの 3 本のみを用いることで、約 62.5%の確率で疾患を判別できることを示した。

CWAS の結果として、全脳の脳結合パターンとして、AN に関わる領域を同定することができた（右図 $p<0.05$, FWE corrected for multiple comparison）。



【考　　察】

判別解析に関しては、約 62.5%の確率で疾患を判別することに成功したものの、被験者数が限定的であるため解釈には注意を要すると考えられた。Leave one out cross-validation 法を用いているものの、汎化性を確認するためには、独立コホートにおいて今回の結果を検証することが望ましい。

CWAS に関しては、事前情報なしで、AN に関わる領域を同定することに成功した。今後、これらの結果が臨床尺度や BMI とどのように関連するかを追加検証し、結果を国際誌に投稿する予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

高率な死亡率を伴う AN において、特に非常に低体重な状態（BMI 13.7±1.3）での脳ネットワーク変化を捉えることに成功したことは意義深い。今後はこの変化がどのように回復とともに改善するかを評価することで、身体的治療と精神療法をどのようにプランニングするかなど、実臨床に応用することが可能と考える。

【参考・引用文献】

- P. F. Sullivan, Mortality in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* **152**, 1073-1074 (1995).
- 中井 *et al.*, 摂食障害の臨床像についての全国調査. *精神医学* **43**, 1373-1378 (2001).
- A. Favaro *et al.*, Catechol-O-methyltransferase genotype modifies executive functioning and prefrontal functional connectivity in women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci* **38**, 241-248 (2013).
- S. Lee *et al.*, Resting-state synchrony between anterior cingulate cortex and precuneus relates to body shape concern in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychiatry Res* **221**, 43-48 (2014).
- S. Ehrlich *et al.*, Reduced functional connectivity in the thalamo-insular subnetwork in patients with acute anorexia nervosa. *Hum Brain Mapp* **36**, 1772-1781 (2015).
- A. Favaro *et al.*, Disruption of visuospatial and somatosensory functional connectivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* **72**, 864-870 (2012).
- Z. Shehzad *et al.*, A multivariate distance-based analytic framework for connectome-wide association studies.

Neuroimage **93 Pt 1**, 74-94 (2014).

- O. Yamashita, M. A. Sato, T. Yoshioka, F. Tong, Y. Kamitani, Sparse estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns. *Neuroimage* **42**, 1414-1429 (2008).