

特集 OCD の病態仮説と治療理論

強迫性障害の脳画像研究の発展と病態仮説

松本 良平<sup>1,2)</sup>, 中前 貴<sup>1)</sup>, 伊藤 浩<sup>2)</sup>, 高橋 英彦<sup>2)</sup>, 福居 顯二<sup>1)</sup>, 須原 哲也<sup>2)</sup>

強迫性障害の病態仮説は脳画像の発展とともに提唱・改訂がなされてきた。1980年代後半から1990年代初期にかけて行われた脳血流/脳内糖代謝を計測したPET/SPECT研究から、「眼窩前頭皮質-線条体-視床ループ」が、強迫症状の強化学習・維持に関連するというOCD loop仮説が提唱されてきた。その後、様々な脳画像の撮像および解析技術の進歩に伴い、OCD loopの改定が進められている。一方、薬理的知見に基づくセロトニン仮説・ドパミン仮説については、PETおよびSPECTによる神経伝達機能イメージングによって、同仮説の生物学的基盤がより強化・深化されつつある。また、近年では強迫性障害はその多彩な症状が数次元に集約されるという「症状次元仮説」が提唱されているが、症状次元毎にその神経基盤が異なるとする脳画像研究による知見も集積されつつあり、症状次元の生物学的基盤の解明が進められている。以上のように、OCDにおいては病態仮説と脳画像研究の発展はクロストークの関係にあるといえる。今後、脳画像研究はOCDのさらなる病態解明に、ひいては治療の発展に寄与することが期待される。

<索引用語：強迫性障害，脳画像，MRI，PET，SPECT>

1. はじめに

近年、脳画像は、その発展とともに、様々な精神疾患の病態解明および治療評価に貢献してきている。本稿では、脳画像の発展とともに、いかなる強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD) の病態仮説が提唱・改定されてきたかを最新の知見を紹介しつつ概説する。

2. 脳画像の種類と解析方法

脳画像は、その種類は多様であり、様々な分類が可能であろうが、一例として表1のように分類できる。すなわち、MRIを主とした構造画像、<sup>[17F]FDG</sup> PET や <sup>[15O]H<sub>2</sub>O</sup> PET や脳血流SPECT, fMRIを用いた脳血流および脳内の糖代謝といった脳活動を測定することが可能である。また、標的分子に特異的なリガンドを用いた

PET・SPECTを用いれば各種神経伝達機能を画像化することが可能である (詳細後述)。

脳画像の解析方法も日進月歩である。当初は特定の関心領域 (region-of-interest : ROI) のみを解析する関心領域法 (ROI法) が主であったが、1990年代後半から発展してきたstatistical

表1 脳画像の種類

|   |
|---|
| ● 構造画像  |
| ・ MRI (T1, T2, DTI etc.)  |
| ・ CT  |
| ● 機能画像 (脳活動)  |
| ・ 脳血流 : fMRI, <sup>[15O]H<sub>2</sub>O</sup> PET, <sup>[123I]IMP</sup> SPECT etc. |
| ・ 糖代謝 : <sup>[18F]FDG</sup> PET   |
| ● 神経伝達機能イメージング  |
| ・ PET, SPECT  |

著者所属：1) 京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学

2) 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージングセンター分子神経グループ

表2 脳画像の解析方法

| 関心領域 (Region-of-interest : ROI) 法  | 画素単位での解析法 (Voxel-based analysis)   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 脳の中から関心領域を設定し、手動的に設定。</li> <li>● ROI を設定しない領域の所見を見落とす可能性がある。</li> <li>● 研究者による恣意性が入りやすい。</li> <li>● ROI における絶対値を定量化および比較できる。</li> <li>● 画素単位での解析法に比して、ノイズが少ない。</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 全脳の画像データを画素 (Voxel) 毎に統計解析</li> <li>● 全脳解析が可能のため、ROI 法に比して、見落としの可能性を低くできる。</li> <li>● 研究者による恣意性を排除しやすい。</li> <li>● まとまった脳領域での絶対値を比べられない。</li> <li>● ROI 法に比べ画素単位ではノイズが多い。</li> <li>● 各個人の画像データを標準脳に変形する際の精度の向上が課題。</li> </ul> |

parametric mapping (SPM) software に代表されるように、近年では全脳のデータを画素単位で解析する Voxel-based analysis が盛んとなってきている。それぞれにメリット・デメリットを有するため、両者は相補的に用いられることが望ましいといえる (表2)。

### 3. OCD の病態仮説とモデル

それでは、本題の OCD の病態仮説を脳画像研究との関連から、以下のように分類して両者がいかに展開してきたかを展望していくこととする。

(ア) 脳画像の知見に基づく仮説

- 1) OCD loop
- 2) Revised OCD loop

(イ) 薬理学的知見に基づく仮説

- 1) セロトニン仮説
- 2) ドパミン仮説

(ウ) 症候学に基づく仮説

- 1) 症状次元 (Symptom dimension) 仮説

### 4. OCD loop および Revised OCD loop

1980 年代以降、PET や SPECT といったニューロイメージング技術が発達し、OCD の生物学的病因論が語られるようになった。[<sup>18</sup>F]FDG PET を用いて、Baxter らは眼窩前頭皮質での糖代謝亢進を、Schwartz らは行動療法によって尾状核での糖代謝の亢進が正常化することを報告している<sup>1,15)</sup>。同様に、[<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET を用いて、OCD 患者群では眼窩前頭皮質、線条体、視床領域での脳血流が亢進していることが報告されるよ

うになった。これらの研究知見をもとに、OCD loop, すなわち「眼窩前頭皮質-線条体-視床ループ」が強迫症状の強化学習・維持に関与しているという仮説が提唱された<sup>14)</sup>。この OCD loop 仮説は、現在でも病態論として十分な説得力を持っている。しかしながら、この OCD loop 仮説は脳のあらかじめ設定した関心領域 (ROI) における変化を基礎に提唱されたものであり、全脳を対象とした統計画像解析の発展によって新たな展開が開けつつある。

#### ● Voxel based morphometry (VBM)

画素レベルで灰白質および白質の体積を測定し種々の統計解析を行う方法は、様々な精神疾患で適応され、局所脳体積と病態との関連が調べられている。OCD でも VBM 研究が行われており、その具体例として自験例を示す。図1は、放射線医学総合研究所で松本らが行った研究で、背側の前部および後部帯状回での灰白質の体積が OCD 群では健常対照群に比して有意に減少していることを報告している<sup>5)</sup>。京都府立医科大学でも同様に OCD 群での VBM 研究を行っており、帯状回に加え島皮質・尾状核での灰白質体積が有意に減少していることを見出している (in preparation)。

OCD における構造画像研究の meta-analysis も行われており、ROI 研究と VBM 研究のそれぞれで、meta-analysis がなされている (図2)。Rotge らは、21 報の ROI 研究から質的条件を満たす 14 報を選出し meta-analysis を行った<sup>13)</sup>。OCD 群では健常対照群に比して左前部帯状回、

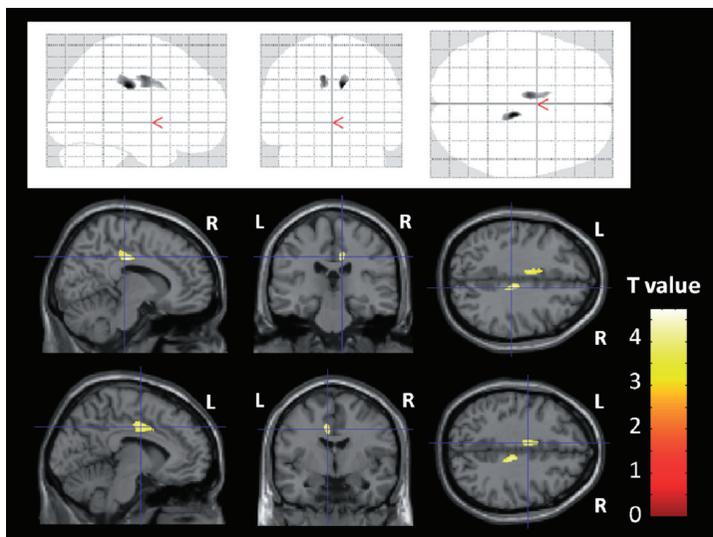


図1 OCD患者における Voxel based morphometry (VBM) を用いた脳体積の検討  
背側帯状回の灰白質の体積が OCD 患者群では健常対照群に比して有意に減少している (文献5より引用)。

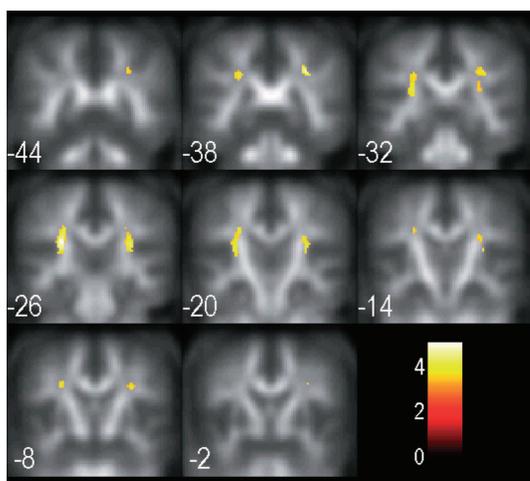


図2 OCD患者における拡散強調画像による白質の評価  
健常対照群と比べて OCD 群で両側傍島領域を含む半卵円中心における Fractional anisotropy (FA) が上昇している (文献8より引用)。

眼窩前頭皮質の体積減少と視床での体積増加が見出されたが、島皮質、後部帯状回、内側前頭皮質のように ROI の対象となっていない領域も多い。

また、領域ごとに被験者数が 50~169 名とばらつきが大きいことも問題点として挙げられている。Mataix-Colsらは、OCDのVBM研究のmeta-analysisを行っているが、401名のOCD患者と376名の健常対照群との比較にて、レンズ核および尾状核における灰白質の増加と、背側内側前頭前野および前部帯状回の灰白質の減少を報告している<sup>11)</sup>。このmeta-analysisには筆者らの知見は含まれていない。VBMの方法論も日進月歩であり、基準脳に標準化するnormalizationの精度の向上は著しい。解析方法の進歩とともに、知見を蓄積しなおしていく必要があると思われる。いずれにせよ、従来のOCD loopにはまらない脳領域の局所体積変化が報告されていることは、示唆に富んでいる。

● Symptom provocation

fMRI や [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET では、種々の負荷課題による脳血流変化、すなわち活動が変化する脳領域を同定することができる。OCDでは強迫症状を誘発するような課題を提示し、それに反応す

る脳領域を同定する fMRI 研究がなされている。Rotge らは、2007 年までに出版された 8 報の症状誘発課題を用いた fMRI および  $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  PET 研究の meta-analysis を行い、眼窩前頭皮質、視床に加え前部帯状回、内側前頭前野の賦活化がみられると報告している<sup>12)</sup>。体積変化が起きている部位での過剰活動から、構造的変化に対する代償的な過活動の可能性も考えられる。

#### ● 拡散強調画像 (Diffusion tensor imaging : DTI)

近年では、MRI の撮像技術の進歩により、白質および神経線維連絡の評価が可能な DTI という新しい撮像技術が開発されている。DTI では白質の線維走行を反映する拡散の異方性を Fractional anisotropy (FA) として数値化することが可能である。京都府立医科大学では中前らを中心に、FA 値を voxel-based analysis を用いて比較検討しており、OCD loop 以外の脳領域の関与を示唆する知見を見出している<sup>8)</sup> (図 2)。

#### ● Revised OCD loop

以上のような知見の積み重ねから、従来の OCD loop に加え、前部帯状回などの様々な領域を組み込んだ revised OCD loop が Menzies らによって、提唱されている<sup>7)</sup>。今後も、様々な modality を用いた研究知見を積み重ねることによって、改訂がなされていくものと思われる。

### 5. 薬理的知見に基づく仮説：セロトニン仮説およびドパミン仮説

OCD の治療方法として薬物療法の有効性が確立されている。選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) が OCD の治療に有効なことから、セロトニンが OCD の病態に関与しているセロトニン仮説は有力な OCD の病態仮説として有名である。一方で、急速なセロトニンの枯渇では、うつ病と異なり強迫症状の悪化が認められないことから、同じくセロトニンの関与が想定されるうつ病とは、

その関与の仕方が異なると考えられる<sup>19)</sup>。

また、ドパミンを遮断する抗精神病薬は単剤では無効であるが、SRIs に付加投与することで、治療効果を発揮することが知られている。このことから、ドパミンも OCD の病態に関与しているというドパミン仮説もまた有力な仮説の一つである<sup>3)</sup>。

このように、セロトニンやドパミンが OCD の病態に関与していることが、間接的な証拠から示唆されているが、実際の脳内でどのような状態なのかを知ることができれば、病態の理解および治療法の開発に寄与するものと思われる。PET は、放射性同位元素で標識した各種分子 (リガンド) の生体内での動態を画像化する画像技術であり、標識する分子によって、ヒトの生体脳における糖代謝・脳血流に加え、神経伝達機能の定量が可能である。

SSRI の標的部位であるセロトニントランスポーターは、精神薬理学的にも重要な標的部位であり、セロトニントランスポーターの定量が可能なりガンド開発は重要な課題であった。1990 年代になって  $[^{11}\text{C}]\beta\text{-CIT}$  や  $[^{11}\text{C}]\text{McN5652}$  といったリガンドが開発され OCD における脳内セロトニントランスポーターの測定にも応用されてきた<sup>16)</sup>。しかし、 $[^{11}\text{C}]\beta\text{-CIT}$  はドパミントランスポーターにも高い親和性を有すること、 $[^{11}\text{C}]\text{McN5652}$  は、特異結合/非特異結合比が低いという問題点があった。また、視床、中脳といった限られた領域のセロトニントランスポーターでしか定量性を有しないという問題点があった。

$[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  は、セロトニントランスポーターに特異的に結合し、特異結合/非特異結合比も高く、セロトニントランスポーターの密度が低い大脳皮質でも十分な定量性を有する PET リガンドである。放射線医学総合研究所で松本らは、OCD 患者群と健常対照群における脳内セロトニントランスポーターの発現量を全脳的に解析し、比較検討した<sup>4)</sup>。その結果、両側島皮質および眼窩前頭皮質におけるセロトニントランスポーターへの  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  の結合能 (セロトニントランス

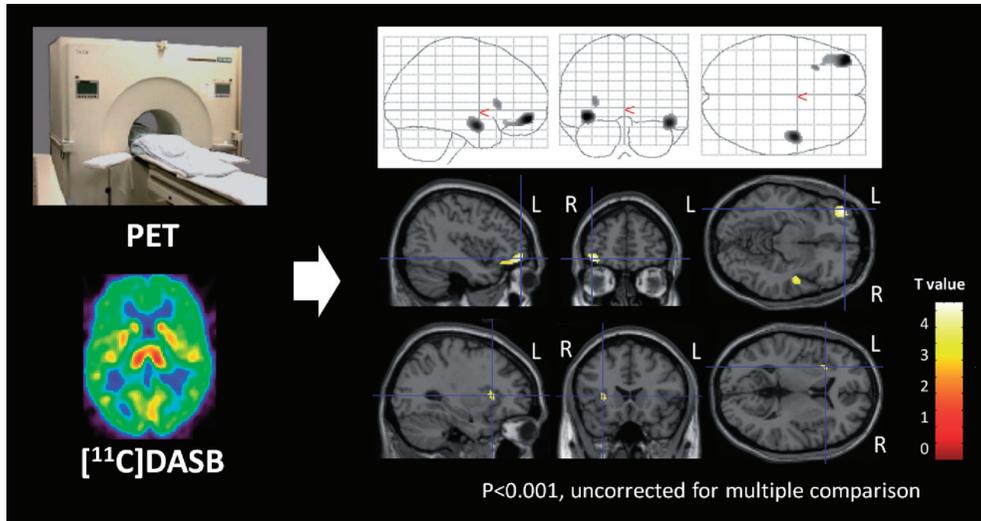


図3 OCDにおけるセロトニントランスポーターの  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  および PET による検討  
 両側島皮質および左眼窩前頭皮質におけるセロトニントランスポーターへの  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  の結合能（セロトニントランスポーターの密度を反映する指標）が OCD 群では健常対照群に比して、有意に減少している（文献4より改変して引用）。

表3 OCD患者群および健常対照群における各脳領域の  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  BP 値  
 （文献4より改変して引用）

| 領域     | $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ BP 値 (平均±標準偏差) |              | % difference <sup>a</sup> | p 値 <sup>b</sup> |
|--------|---|--------------|---------------------------|------------------|
|        | 健常対照群 (n=18)                                | OCD 群 (n=10) |                           |                  |
| 尾状核    | .94±.25                                     | .82±.04      | -12 %                     | .08              |
| 被殻     | 1.20±.25                                    | 1.13±.06     | -6.3 %                    | .23              |
| 視床     | 1.46±.37                                    | 1.31±.12     | -10 %                     | .14              |
| 中脳     | 2.99±.82                                    | 2.53±.46     | -15 %                     | .06              |
| 前頭皮質   | .19±.06                                     | .14±.03      | -26 %                     | .008             |
| 眼窩前頭皮質 | .13±.05                                     | .08±.02      | -42 %                     | .0005**          |
| 側頭皮質   | .43±.12                                     | .34±.03      | -20 %                     | .007             |
| 頭頂皮質   | .13±.06                                     | .10±.03      | -17 %                     | .12              |
| 島皮質    | .43±.11                                     | .30±.04      | -30 %                     | .0008**          |
| 帯状皮質   | .38±.10                                     | .31±.04      | -18 %                     | .01              |

<sup>a</sup> % difference : (OCD 群の平均 BP - 健常対照群の BP) / 健常対照群の BP × 100

<sup>b</sup> Welch の t 検定を 10 領域の多重性を考慮し Bonferroni 補正をして行った。

\* ; p < 0.005 = 0.05/10, \*\* ; p < 0.001 = 0.01/10,

ポーターの密度を反映する指標）が OCD 群では健常対照群に比して、有意に減少していることが明らかとなった（図3，表3）。ただし，このセロトニントランスポーターへの  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  の結合能低下が真に領域限局的に生じているのかどうか

は，今後の検討を要する。なぜならば，全ての脳領域において低下傾向であるため，被験者数を増やし統計学的検出能を上げれば，より広範な脳領域での有意な差異が検出される可能性があるからである（表3）。一方で，結合能低下の程度に領

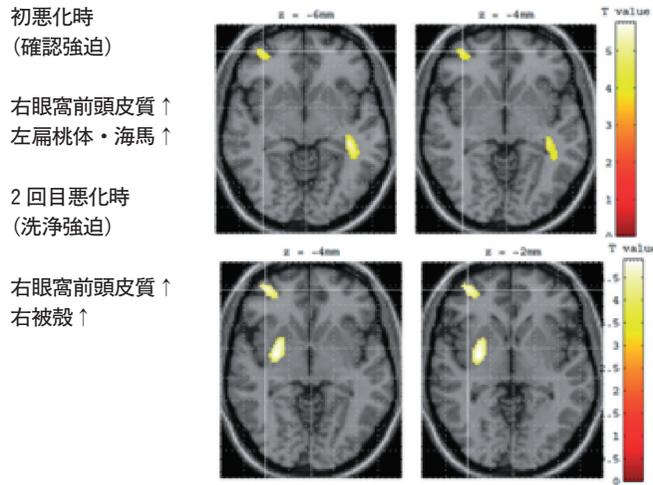


図4 症状次元のシフトを呈した同一OCD患者における脳血流SPECTのSPMを用いた健常対照群との比較解析(文献6より改変して引用)

域間での差異があることも事実であり、今後さらなる検討がなされることが期待される。

ドパミン神経伝達機能については、線条体のみを対象に数報のPETおよびSPECT研究がなされており、線条体でのドパミンD2およびD1受容体がOCD群では健常対照群に比して有意に低下していることが報告されている<sup>9,10)</sup>。しかしながら、線条体外でのドパミン神経系機能については全くの未検討であり、今後の課題である。

## 6. 症状次元仮説

強迫症状の内容については非常に多様であるが、強迫症状の因子分析にて、関連性の強い強迫観念-強迫行為軸、すなわち症状次元(symptom dimension)が同定されている。Blochらは21報の研究に含まれる約5000名のOCD患者の症状次元のmeta-analysisから1)汚染/洗浄、2)加害強迫を含む侵襲的思考/確認、3)対称性/繰り返される儀式行為、および整理整頓、4)ためこみ、という4つの特異的の症状次元が存在することを明らかにした<sup>2)</sup>。さらに、それぞれの症状次元毎に関わる神経基盤が異なる可能性が脳画像研究によって示されている。

同一患者における2回の病相において治療前後に脳血流SPECTを施行し、健常対照群との比較を行った自験例を補足的に提示する<sup>6)</sup>(図4)。この症例では、2回の病相において症状次元も確認強迫から洗浄強迫と変化している。病状悪化時において右眼窩前頭皮質での脳血流亢進が一致して認められた。また、相対的脳血流亢進を呈する眼窩前頭皮質以外の領域は2回のエピソードで異なることから、症状次元によって神経基盤が異なることを示唆する興味深い知見である。なお、上記所見は、治療によって消失しており、従来から示唆されている眼窩前頭皮質での局所脳血流や糖代謝の亢進は、state-markerである可能性を改めて強く示唆する知見であると考えられる。

Mataix-Colsらの研究グループは、症状次元の優位度をスコア化し、症状次元スコアと局所脳体積との関連を、VBMを用いて検討している<sup>18)</sup>(図5)。同研究では、洗浄スコアと尾状核および右頭頂葉皮質体積の負の相関、確認強迫スコアと両側側頭葉体積の負の相関などが認められたと報告されている。

上述の拡散強調画像を用いた検討では、京都府立医科大学の中前らが、症状次元スコアとFAと

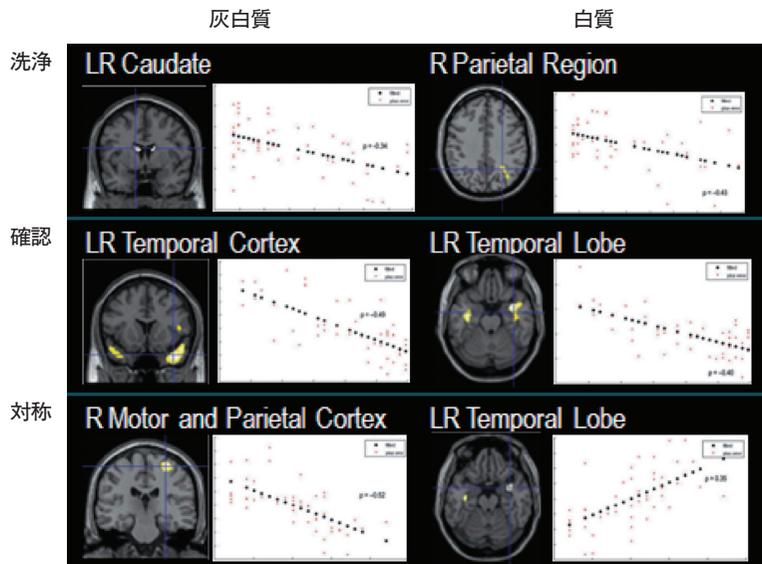


図5 強迫症状次元スコアと局所脳体積の相関（文献 18 より改変して引用）

の相関を調べ、確認強迫のスコアと小脳と視床を結ぶ上小脳脚のFA値との間に有意な正の相関を見いだしている<sup>17)</sup>。

このように、症状次元毎に神経基盤が異なる可能性が示唆されていることに加え、それぞれの症状次元毎に発症時期、治療への反応性が異なりうる事が報告されつつある。今後、さらなる知見の集積が期待される。

## 7. おわりに

脳画像の発展に伴いOCDの仮説・モデルが提唱・理解・立証されてきたことを概説した。OCD loopに代表されるようなネットワーク仮説については、脳画像の知見から提唱・改訂がなされている。薬理的知見に基づくセロトニン仮説・ドパミン仮説については、PETおよびSPECTによる神経伝達機能イメージングによって、同仮説が強化・深化されつつある。また、症候学から発展した症状次元仮説については、その生物学的基盤の解明に脳画像研究は多大なる貢献をしており、OCD研究において現在最も注目を集めているテーマといえる。以上のように、

OCDにおいては病態仮説と脳画像研究の発展はクロストークの関係にあるといえる。今後、脳画像研究はOCDの病態解明に、ひいては治療の発展に寄与することが期待される。

## 文 献

- 1) Baxter, L.R., Jr., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., et al.: Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44; 211-2118, 1987
- 2) Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., et al.: Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 165; 1532-1542, 2008
- 3) Denys, D., Zohar, J., Westenberg, H.G.: The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*, 65 (Suppl. 14); 11-17, 2004
- 4) Matsumoto, R., Ichise, M., Ito, H., et al.: Reduced serotonin transporter binding in the insular cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: a [<sup>11</sup>C]DASB PET study. *Neuroimage*, 49; 121-126,

2010

- 5) Matsumoto, R., Ito, H., Takahashi, H., et al. : Reduced gray matter volume of dorsal cingulate cortex in patients with obsessive-compulsive disorder : A voxel-based morphometric study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64 ; 541-547, 2010
- 6) Matsumoto, R., Nakamae, T., Yoshida, T., et al. : Recurrent hyperperfusion in the right orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 1082-1084, 2008
- 7) Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., et al. : Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder : the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, 32 ; 525-549, 2008
- 8) Nakamae, T., Narumoto, J., Shibata, K., et al. : Alteration of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in obsessive-compulsive disorder : a diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 1221-1226, 2008
- 9) Olver, J.S., O'Keefe, G., Jones, G.R., et al. : Dopamine D1 receptor binding in the striatum of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, 114 ; 321-326, 2009
- 10) Perani, D., Garibotto, V., Gorini, A., et al. : In vivo PET study of 5HT (2A) serotonin and D (2) dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*, 42 ; 306-314, 2008
- 11) Radua, J., Mataix-Cols, D. : Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 195 ; 393-402, 2009
- 12) Rotge, J.Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., et al. : Provocation of obsessive-compulsive symptoms : a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*, 33 ; 405-412, 2008
- 13) Rotge, J.Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., et al. : Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 65 ; 75-83, 2009
- 14) Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., et al. : Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* ; 26-37, 1998
- 15) Schwartz, J.M., Stoesses, P.W., Baxter, L.R., Jr., et al. : Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53 ; 109-113, 1996
- 16) Simpson, H.B., Lombardo, I., Slifstein, M., et al. : Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder : a positron emission tomography study with [(11)C]McN 5652. *Biol Psychiatry*, 54 ; 1414-1421, 2003
- 17) Takashi, N., Narumoto, J., Sakai, Y., et al. : White matter abnormalities and discrete neural systems for symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. submitted.
- 18) van den Heuvel, O.A., Remijnse, P.L., Mataix-Cols, D., et al. : The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132 ; 853-868, 2009
- 19) Westenberg, H.G., Fineberg, N.A., Denys, D. : Neurobiology of obsessive-compulsive disorder : serotonin and beyond. *CNS Spectr*, 12 ; 14-27, 2007
-

## **Advances of Neuroimaging Research and the Development of Pathophysiology Hypothesis for Obsessive-compulsive Disorder**

Ryohei MATSUMOTO<sup>1,2)</sup>, Takashi NAKAMAE<sup>1)</sup>, Hiroshi ITO<sup>2)</sup>, Hidehiko TAKAHASHI<sup>2)</sup>,  
Kenji FUKUI<sup>1)</sup>, Tetsuya SUHARA<sup>2)</sup>

1) *Department of Psychiatry, Graduate School of Kyoto Prefectural University of Medicine*

2) *Molecular Neuroimaging Group, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences*

Hypotheses of pathophysiology in obsessive-compulsive disorder (OCD) have developed in parallel with advances in neuroimaging. Based on findings from early PET and SPECT studies evaluating cerebral blood flow and glucose metabolism, one theory proposed involvement of the orbitofrontal-striatum-thalamus loop (the “OCD loop”), which is relevant to the enforced learning and maintenance of OC symptoms. This OCD loop hypothesis has been revised in accordance with advances in neuroimaging techniques and the accumulation of findings. PET and SPECT molecular neuroimaging studies have provided the biological evidence to support the serotonin and dopamine hypotheses that were based on psychopharmacological findings. A symptom dimension hypothesis, based on symptomatology, has also been proposed. Neuroimaging has revealed the distinct neural basis of each symptom dimension. Neuroimaging has contributed to understanding the pathophysiology of OCD, and is expected to contribute to the development of treatment.

<Authors' abstract>

---