

うつ病の神経回路病態に基づく診断・治療法の開発

岡本 泰昌, 市川 奈穂, 岡田 剛, 高村 真広,
吉野 敦雄, 柴崎 千代, 山脇 成人

安静時機能結合は、脳全体の機能的ネットワークを時間的に同期した安静時の自発的な BOLD (blood oxygenation level dependent) 活動を用いて測定する非侵襲的な機能的イメージング法である。近年、うつ病の機能的ネットワークの異常に関してさまざまな進展がみられているが、これらの脳情報が実際の診療場面で診断や治療で利用されることはない。そこで、本稿では、うつ病の認知制御、サリエンス、デフォルトモードなどのネットワークの安静時機能結合の異常について述べ、さらに、これらの機能結合パターンの違いを用いたうつ病の判別 (診断) の試みについて紹介する。次に、脳活動パターンを fMRI で撮像し、リアルタイムにフィードバックすることで脳活動パターンを制御することを学習する fMRI ニューロフィードバックについて紹介し、うつ病でこれまでに行われた研究成果について概括する。最後に、うつ病の機能結合の異常を標的としたより効果的なニューロフィードバック開発のための将来展望について述べる。現時点ではうつ病の診断や治療に脳機能画像手法を利用することは現実的ではないが、将来的にはこれらの手法が診断や治療の道具として使われる日が来ることを期待している。

<索引用語：うつ病, バイオマーカー, ニューロフィードバック, fMRI, 機能結合>

はじめに

うつ病は抑うつ気分と意欲減退に、焦燥感や不眠、食欲低下などの精神症状を伴う状態の呼称であり、実際のさまざまな臨床症状より構成された幅広い症候群である。生物学的、遺伝学的にはヘテロな特徴を有しており、治療においても人によって薬物療法や電気けいれん療法、精神療法への異なる治療反応性を示す場合も少なくない。うつ病の治療導入のためには的確な診断が重要であるが、うつ病の診断は医師の問診による臨床症状の把握によってなされるため、その客観性・信頼性はこれまで問題視されてきた。適切なうつ病診療を実践するには、診断の精緻化と病態に応じた治療を提供することが必須である。そのためには、比較的簡便に、うつ病を診断し、紛らわしい

疾患を除外し、治療効果を評価できる脳バイオマーカーの確立が重要である。また、うつ病が、脳の活動や機能結合の一時的な不調から起こる病態として仮定した場合には、例えば、虚血性心疾患に対する心臓カテーテル検査に匹敵するような治療的戦略として、直接的にその活動や機能結合を健康な方向に修正することができれば最も効率的な治療となる可能性がある。うつ病やうつ症状に関連する脳領域に、直接、電気的な刺激を加える方法として反復経頭蓋磁気刺激法 (repeated transcranial magnetic stimulation : rTMS)、経頭蓋直流刺激法 (transcranial direct current stimulation : tDCS)、脳深部刺激法 (deep brain stimulation : DBS) といった方法の開発も進められている。しかし、DBS のように外科手術

を必要とする方法では患者への負担が非常に大きく、また、rTMSやtDCSも大脳皮質の比較的浅い脳領域のみを標的としている。Functional magnetic resonance imaging (fMRI) ニューロフィードバックはfMRIで測定された標的とする脳活動をリアルタイムでフィードバックし、自身が自分の脳活動をモニターしながら、脳活動を調整することを学習する方法で、非侵襲的で、脳深部の活動を変えられることができることから、新たな治療法として注目が集まっている。

そこで本稿では、うつ病の神経回路病態に基づく診断・治療法の開発につながると期待される2つの技術、安静時機能結合MRI (resting state functional connectivity MRI : rs-fcMRI) の計測とfMRIニューロフィードバックを利用した取り組みを中心にその現状や課題、今後の展望について順を追って紹介する。

I. うつ病の安静時機能結合の異常

これまでの安静時機能結合に関する研究は、うつ病の病態仮説に基づいて、特定脳領域を関心領域として事前に設定し、関心領域を起点として機能結合を計算する起点相関解析 (seed-based correlation analysis) など、脳の部分的なシステムについて、仮説検証型のアプローチが主流であった。このアプローチとは逆に、全脳にわたる機能結合データに対して仮説に抛らずデータ駆動的な解析法を用いた報告も行われるようになってきている。

最近、うつ病の安静時機能結合の異常に関するメタアナリシスが報告された⁸⁾。Seed-based correlation analysisを行った25報の論文から、大うつ病556例、健常対照518例のデータを統合し、メタアナリシスが行われた。その結果、注意の認知的制御や情動制御に関連する前頭-頭頂ネットワーク内の低い結合性、前頭-頭頂ネットワークと背側注意ネットワークとの低い結合性、反芻思考と関連するデフォルトネットワーク内の低結合性、前頭-頭頂ネットワークとデフォルトモード・ネットワークとの低結合性、情動的顕著性(サリエンス)の処理に関連し、トップダウン的調

整を媒介する正中線皮質領域の低結合性などが明らかになった。一方、Muldersら¹⁰⁾は、28報のseed-based correlation analysisとデータ駆動的に全脳を標的として独立成分解析 (independent component analysis : ICA) を行った8報のrs-fcMRIデータを用いて、中央実行系(セントラルエグゼクティブ)ネットワーク、デフォルトモード・ネットワーク、顕著性(サリエンス)ネットワーク3つのネットワークの仮説領域に定め、レビューを行った。その結果、前部デフォルトモード・ネットワーク内の結合性の増加、前部デフォルトモード・ネットワークとサリエンスネットワークの結合性の増加、前部デフォルトモード・ネットワークと後部デフォルトモード・ネットワークの結合性の変化、後部デフォルトネットワークとセントラルエグゼクティブネットワークの結合性の減少などを明らかにした。すなわち、これらのメタアナリシスやレビューは、ネットワーク内、ネットワーク間のさまざまな機能結合異常を示唆している。

II. 安静時機能結合を用いた

うつ病診断の現状と課題

全脳にわたる機能結合データに対して仮説に抛らずデータ駆動的な解析法として、機械学習アルゴリズムにより異常な結合を同定する手法が開発され、機能結合を用いたうつ病診断に関する報告がされている。

Zengら¹⁷⁾は全脳の安静時機能結合を用いて、うつ病患者24例、健常者29例を対象に Kendall tau correlation coefficient) により特徴量抽出し、サポートベクターマシンを用いて判別解析を行った。判別器の性能は、一個抜き交差検証法 (leave-one-out cross-validation) によって評価した。その結果、94.3%の対象が正しく判別できた(患者群100%、健常対照群89.7%)。判別には442個の機能結合が寄与し、主としてデフォルトモード・ネットワーク、情動(アフェクティブ)ネットワーク、視覚野、小脳などの領域が含まれ、特に扁桃体、前帯状回、

海馬傍回, 海馬は, 判別への寄与が大きかった。また, Cao ら¹⁾は, うつ病患者 39 例, 健常者 37 例を対象に全脳の安静時機能結合を用いて確率密度関数 (probability density function) により特徴量抽出し, サポートベクターマシンを用いて判別解析を行った。一個抜き交差検証法によって, 判別器の性能を評価した結果, 最大で 84% が判別でき, 判別には下前頭眼窩モジュール, 縁上回モジュール, 下頭頂葉-後帯状回モジュール, 中側頭回モジュールなどの領域が寄与していた。

その一方で, これらの機械学習手法を用いた解析の問題点も指摘されている。すなわち, 判別の段階で, 疾患属性とは関係のない内部データ上のノイズを含む特性までを取り込んだ機械学習が行われた結果, 過剰適合 (オーバーフィッティング) が起き, 一個抜き交差検証法では判別結果のインフレが起き, 逆に独立した外部データへの汎化性能は極端に悪くなることが知られている¹³⁾。つまり作成されたバイオマーカーは, 他の施設の MRI データや同一機関であっても別のデータセットでは全く使えないものとなる。最近, われわれはこれらの問題を解決する方法論を用いて, 高機能広汎性発達障害に関して複数施設の安静時機能結合データから, 独立した外部データに汎化性能をもつバイオマーカーを確立した¹⁴⁾。現在, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)・脳科学研究戦略推進プログラム「BMI 技術を用いた自立支援, 精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」のサポートを受けて, うつ病に関しても, 同じストラテジー, 同じ解析法を用いたバイオマーカー開発を進めている。

Ⅲ. fMRI ニューロフィードバック

脳の機能的な活動を即時的に fMRI により観測する技術, リアルタイム fMRI 技術は, MRI 装置およびノイズ除去などの信号処理技術の進展に伴って進められてきた。この技術の進歩によって自分の脳活動をリアルタイムに観察できるようになり, fMRI ニューロフィードバックが初めて応用可能となった。一般に, fMRI ニュー

ロフィードバックは, 先行研究を参考にして, うつ病患者と健常成人との間で機能的に顕著に異なるとされる脳部位の blood oxygenation level dependent (BOLD) 信号を標的として定める。そして, fMRI で測定されたこの部位の脳活動をリアルタイムで本人にフィードバックする。自分の脳活動をモニターしながら, 自分で脳活動を制御することを学習できるような訓練を行う (図 1)。すなわち, うつ病またはうつ症状に関連する脳活動パターンを抑制する, または予防する方向に自分自身で制御できるように学習した場合, fMRI によるフィードバックがない条件でも自分自身が必要に応じて使え, この学習効果は習慣としてより長く持続することが期待される。

他の治療方法に比べてユニークな点としては, 例えば, 頭表からの刺激 (rTMS, tDCS など) を行う療法では, 標的となる脳部位の深さ, また中間にある頭蓋骨などの存在によって物理的な制約を受ける。これに対して, fMRI ニューロフィードバックは, MRI の優れた空間的解像度を生かして, 頭表からかなり深い部分の活動であって, 治療の標的として設定できることが大きな利点である。さらに, 問題となる脳部位がネットワーク状に散在していたとしても, 例えば各々の脳活動ネットワークの総和などをフィードバックすることにより, ネットワーク・レベルでの脳活動を治療対象とすることができる。また, 脳波 (EEG) を用いたニューロフィードバックと比べて, fMRI ニューロフィードバックの利点は, 脳深部も含めた全脳の数 mm 単位の細かな空間解像度をもつ点にある。

健常者を対象とする特定の脳領域の BOLD 信号を用いた fMRI ニューロフィードバック研究としては, 扁桃体を標的とした情動制御¹¹⁾, 運動野を標的とした賦活の制御³⁾, 個人的な記憶を浮かばせる情動制御方略による島の賦活の制御²⁾, 膝下部前帯状回を標的とした不快気分や痛みの制御⁵⁾, 右上前頭回を標的とした情動制御¹²⁾などが報告されている。また, 複数の脳部位を標的とした研究では, 悲しい絵をみせてそれに反応した部

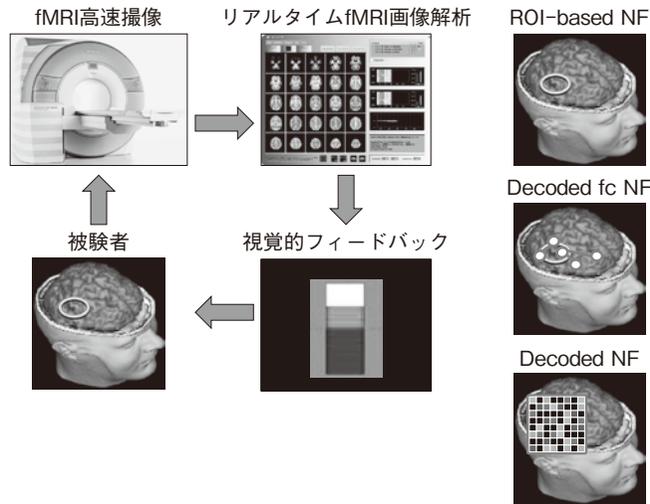


図1 fMRIニューロフィードバックシステムとフィードバックする脳活動

位すべて（扁桃体・腹外側前頭前野・島・中側頭回）の賦活を制御した報告⁷⁾がある。また，Zotevら¹⁸⁾は，fMRIとEEGを同時に測定し扁桃体のBOLD反応と前頭部の高 β 波の制御を行うマルチモーダル・ニューロフィードバックの可能性を提案している。

IV. うつ病を対象とした

fMRIニューロフィードバックの現状

うつ病に関して，Lindenら⁹⁾は，16例の軽症～中等症のうつ病を対象に，ポジティブなイメージリー（心像生成）を用いた情動生成による腹外側前頭前皮質や島など領域の20分強のfMRIニューロフィードバックを1，2週間ごとに4回行う群（NF群8例）とポジティブなイメージリーを行うにもかかわらずfMRIニューロフィードバックのない群（対照群8例）を比較し，NF群でハミルトンうつ病重症度評価尺度でうつ症状が14.38点から10.25点に有意に改善することを示した。対して対照群では，13.88点から14.88点と有意な変化は認めなかった。一方，Youngら¹⁵⁾は，21例の中等症のうつ病を対象に，幸福な自伝的記憶を考えることを教示した30分間弱のトレーニング（単回セッション）を行い，その間の扁桃体の活動を

フィードバックされたうつ病群（NF群14例）と，頭頂間溝の活動をフィードバックされたうつ病群（対照NF群7例）を比較し，有意な不安尺度の減少や幸福度の増加を認めたことを報告している。さらに同グループ¹⁶⁾は，同じパラダイムで扁桃体の活動をフィードバックされたうつ病群（NF群14例）と，頭頂間溝の活動をニューロフィードバックするコントロールニューロフィードバックを受けたうつ病群（対照NF群13例），健常対照者27例の比較を行っている。その結果，NF群では，ハミルトンうつ病重症度評価尺度の改善効果は認めず，うつ病重症度と相関を示した左膝前部帯状回および左楔部と左扁桃体との機能結合にも変化を認めなかった。Hamiltonら⁶⁾は，うつ病患者を対象に，サリエンスネットワークの活動をフィードバックに用いた検討を行っている。すなわち，本人のサリエンスネットワークの活動をフィードバックされるリアルニューロフィードバック群（NF群10例）と別人のサリエンスネットワークの活動をフィードバックされる群（対照NF群10例）を比較して，NF群ではネガティブな刺激に対するサリエンスネットワークの脳活動が減少し，ネガティブ情動に対する評価が減少することを明らかにした。

これまでの研究では fMRI ニューロフィードバックの明らかな有効性を示唆する結果は発表されていないが、現在、複数の randomized controlled trial (RCT) が進行中である⁴⁾。例えば、Linden らは 43 例のうつ病を対象に、同様にポジティブなイメージリーを用いて、ポジティブな情動写真に反応する脳領域の活動上昇と場所や家に反応する脳領域の活動上昇を比較する RCT を行っている。Young らは 36 例のうつ病を対象に、同様に扁桃体の活動が上昇した場合と、頭頂間溝の活動が上昇した場合の効果を比較する RCT を行っている。Moll らは 32 例のうつ病を対象に、罪悪感に関連したネットワークを標的として、これらを悪化させる条件と安定化させる条件を比較する RCT を行っている。今後、これらの RCT からどのような結果が得られるか、期待が寄せられている。

V. リアルタイム fMRI ニューロフィードバックの展望と課題

これまでの fMRI ニューロフィードバックは、脳領域の BOLD 信号の変化量や、2つの脳領域の BOLD 信号の変化量の差など、ある一定の大きさをもつ脳領域単位の操作であった (Region of Interest based neurofeedback : ROI-based NF)。近年発達したデコーディング技術は、脳活動や機能結合のより細かい空間的パターンを調べることで、認知機能が脳内でどのように表現されているのかをみる、というものである。このようなボクセルレベルでの脳活動の空間的パターン (decoded neurofeedback : Decoded NF) や脳領域間の機能結合パターン (decoded functional connectivity neurofeedback : Decoded fc NF) を用いたフィードバックを受けることで、被験者は認知状態をより詳細にコントロールでき、これまでの脳領域単位の操作よりも複雑な学習が可能となるだけでなく、脳領域・脳活動パターンの個人差を加味した学習も可能となる (図 1)。すなわち、デコーディング技術を用いることで、外界刺激や認知状態をよりよく表現している脳活動パターン

を見つけ出し、フィードバックに使うことができるため、より効率的な治療が可能となる可能性がある。

今後の展望として、本稿の前半で述べた安静時機能結合を用いたバイオマーカーと、安静時機能結合バイオマーカーそのものを変化させるニューロフィードバックが開発されると、うつ病の新たな診断と治療を統合したアプローチにつながると期待される。すなわち、バイオマーカーは、複数の脳領域の結合に基づいて、特定の個人の機能結合パターンをうつ病型と健常型に分類することができる。うつ病患者の機能結合パターンをニューロフィードバックにより健常型に近づけることが治療となりうる。うつ病の病態生理にはかなり個人差があり、治療も個人ごとに最適な治療法が異なると考えられる。特に、再発を繰り返す症例においては、一個人の脳活動を急性病相期と寛解期において個人内のデコーダーを作成することができれば、パーソナライズされた最も効果的かつ効率的な治療法となる可能性がある。急性病相期の機能結合パターンをニューロフィードバックにより寛解期に近づけることが治療となる可能性がある。

おわりに

うつ病の診断や状態把握に、患者本人の主観的体験や精神科医の面接による問診に代わり、生物学的根拠のある客観的手段が確立されることで、精緻な臨床診断、治療につながることが期待される。特に MRI による安静時の脳活動計測は、患者にとって負担が軽く、また全脳の活動状態を包括的に把握できるため、多くの脳活動情報を同時に評価でき、臨床的意義が高いと考えられる。その一方で、ほとんどの医療機関で MRI をニューロフィードバックのために数日間にわたって連続して利用できるとはいえない状況である。臨床場面での応用を考えると、fMRI ニューロフィードバックをできるだけ短時間のトレーニングで、長期間にわたって効果が持続するような手法に洗練させていく「具体的な方法の効率化」に取り組む

ことが必要である。また、これまで行われてきた EEG のようなより簡便な測定機器を用いたニューロフィードバックの研究も行われており、今後のさらなる検証を行うとともに、簡便な機器を用いた臨床場面での実用化も進めていく必要がある。近い将来、ニューロフィードバックが、うつ病の新たな治療選択肢の 1 つとして確立され、日常の臨床に役立つ日がくることを期待している。

本稿で示した結果の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)・脳科学研究戦略推進プログラム「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」の援助を受けて行った。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Cao, L., Guo, S., Xue, Z., et al. : Aberrant functional connectivity for diagnosis of major depressive disorder : a discriminant analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 ; 110-119, 2014
- 2) Caria, A., Veit, R., Sitaram, R., et al. : Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *Neuroimage*, 35 ; 1238-1246, 2007
- 3) deCharms, R. C., Maeda, F., Glover, G. H., et al. : Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 ; 18626-18631, 2005
- 4) Fovet, T., Jardri, R., Linden, D. : Current issues in the use of fMRI-based neurofeedback to relieve psychiatric symptoms. *Curr Pharm Des*, 21 ; 3384-3394, 2015
- 5) Hamilton, J. P., Glover, G. H., Hsu, J. J., et al. : Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. *Hum Brain Mapp*, 32 ; 22-31, 2011
- 6) Hamilton, J. P., Glover, G. H., Bagarinao, E., et al. : Effects of salience-network-node neurofeedback training on affective biases in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 249 ; 91-96, 2016
- 7) Johnston, S. J., Boehm, S. G., Healy, D., et al. : Neurofeedback : a promising tool for the self-regulation of emotion networks. *Neuroimage*, 49 ; 1066-1072, 2010
- 8) Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., et al. : Large-scale network dysfunction in major depressive disorder : A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72 ; 603-611, 2015
- 9) Linden, D. E., Habes, L., Johnston, S. J., et al. : Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*, 7 ; e38115, 2012
- 10) Mulders, P. C., van Eijndhoven, P. F., Schene, A. H., et al. : Resting-state functional connectivity in major depressive disorder : A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 56 ; 330-344, 2015
- 11) Posse, S., Fitzgerald, D., Gao, K., et al. : Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *Neuroimage*, 18 ; 760-768, 2003
- 12) Rota, G., Sitaram, R., Veit, R., et al. : Selfregulation of regional cortical activity using real-time fMRI : the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Hum Brain Mapp*, 30 ; 1605-1614, 2009
- 13) Whelan, R., Garavan, H. : When optimism hurts : inflated predictions in psychiatric neuroimaging. *Biol Psychiatry*, 75 ; 746-748, 2014
- 14) Yahata, N., Morimoto, J., Hashimoto, R., et al. : A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun*, 7 ; 11254, 2016
- 15) Young, K. D., Zotev, V., Phillips, R., et al. : Real-time FMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 9 ; e88785, 2014
- 16) Yuan, H., Young, K. D., Phillips, R., et al. : Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression. *Brain Connect*, 4 ; 690-701, 2014
- 17) Zeng, L. L., Shen, H., Liu, L., et al. : Identifying major depression using whole-brain functional connectivity : a multivariate pattern analysis. *Brain*, 135 ; 1498-507, 2012
- 18) Zotev, V., Phillips, R., Yuan, H., et al. : Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *Neuroimage*, 85 ; 985-995, 2014

Innovation of Diagnosis and Treatment for Depression Based on Neural Networks

Yasumasa OKAMOTO, Naho ICHIKAWA, Go OKADA, Masahiro TAKAMURA,
Atsuo YOSHINO, Chiyo SHIBASAKI, Shigeto YAMAWAKI

Department of Psychiatry and Neurosciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

Resting-state functional connectivity represents the temporal coherence of the BOLD (blood oxygen level dependent)-signal within or between regions or networks during rest, and is an important noninvasive functional imaging technique in mapping the whole brain network affected in depression. Although advances have been made in identifying neural networks involved in depression, this information has yet to be translated into improved diagnostic or treatment interventions. In the first section of this review, we discuss dysfunctional connectivity in cognitive control, affective salience, and default mode networks observed in depression. We also address whether aberrant resting functional connectivity patterns can be used in discriminant analysis for the diagnosis of depression. In the second section, we discuss how fMRI neurofeedback involves presenting individuals with feedback about their patterns of neural activation in real time in order for them to learn to control specific brain processes. Furthermore, we provide a comprehensive review of the literature on fMRI neurofeedback studies of depression. Finally, we discuss possible avenues of future research to develop more effective neurofeedback guided by functional connectivity dysfunction in patients with depression. Although using functional neuroimaging for the diagnosis and treatment of depressed individuals is still relatively novel, we conclude by proposing, with cautious optimism, the future incorporation of neuroimaging into clinical practice as a tool to aid in diagnosis and treatment.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : depression, biomaker, neurofeedback, fMRI, functional connectivity>
