橋本　直樹

所属・職名　大学院医学研究院・神経病態学分野・精神医学教室・准教授

略　　歴　平成 12 年　北海道大学医学部医学科卒業

平成 23 年　北海道大学大学院医学研究科卒業・医学博士

令和　4 年　北海道大学大学院医学研究院准教授

【精神疾患の脳画像研究、認知機能障害】

研究の背景：近年の脳科学研究の進展によって、脳内のさまざまな機能メカニズムが解明されつつある。中でも脳 MRI は空間解像能に優れ、精神疾患患者のわずかな脳体積の変化を検知する上で極めて重要なツールである。近年の研究の傾向としては、3D 解析が可能な精度で撮像された脳 MRI 画像を統一された基準で処理して、大規模脳画像データを構築する prospective mega analysis と呼ばれる手法であり、数百から数千のオーダーでの脳画像研究が可能となった。その一方で、課題を負荷した際の脳血流の変化を通して脳機能を測定する functional MRI 研究においては、精神医学的に重要な課題について、各施設で高い精度で研究を行う数十名単位の研究が現在も主流であり、精神疾患患者の脳機能障害の解明に重要な役割を果たしている。

研究の方法、内容：当科では、様々な精神疾患患者に脳 MRI 検査を実施している。脳 MRI 検査は、器質的原因の除外という臨床上の必要性から、もともとほとんどの患者に実施されるものであるが、その際に当科で放射線科と共同で開発した独自のプロトコルで撮像することで、研究目的での使用も可能としている。これらの脳画像データは、国内の脳画像データバンクに送られ、大規模データ構築に貢献している。その一方で、課題を定めた fMRI 検査は医歯薬研究棟の研究用 MRI で撮像されている。最近は、多くの精神疾患で認められる意欲・動機づけの低下と関係が深いと言われる報酬系と呼ばれる脳領域に働きに着目し、遅延報酬課題を用いて撮像する研究を行なった。

成果：国内の prospective mega analysis への参加では、抗精神病薬の脳体積への影響に着目し、抗精神病薬の使用が海馬と負の相関、淡蒼球と正の相関を示すことを明らかにした。その後、同じグループからの研究で、統合失調症患者の皮質下脳体積や皮質厚が双極性障害と類似することを示す論文が報告されている。機能的 fMRI 研究においては、うつ状態にある双極性障害と大うつ病性障害の患者群を比較し、右島前部において、うつ病患者ではうつ状態の重症度と同部位の賦活に負の相関を認めるのにたいし、双極性障害患者では、正の相関をみとめることを明らかにした（図 1、図 2）。このような研究は精神疾患の生物学的背景の解明に貢献するものであり、精神疾患患者の治療や予後を改善することに寄与することを願っている。

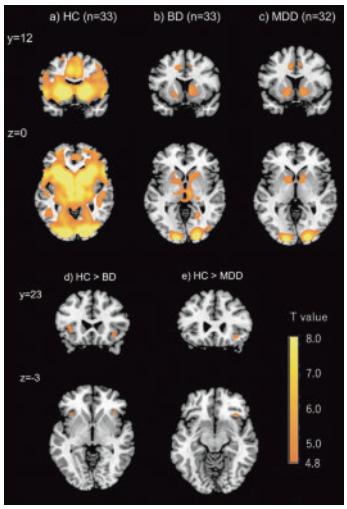

図 1　遅延報酬課題における、健常者（C）、双極性障害患者（BD）、大うつ病性障害患者の脳の賦活活

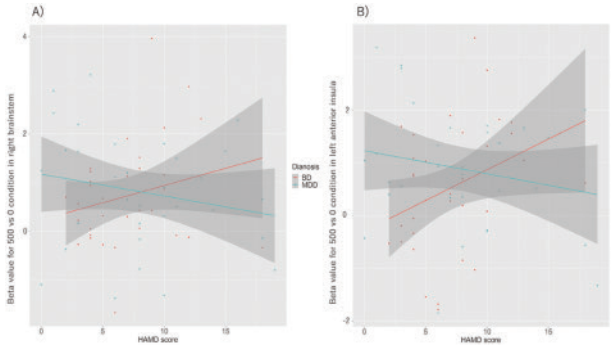

図 2　右脳幹と左島前部において、うつ状態の重症度（MAMD スコア）と脳賦活の関係は、双極性障害（BD）と大うつ病性障害（MDD）で異なっている。

2019 年～現在（2024 年 5 月）の主な研究業績

1）Wakatsuki Y, Ogura Y, *Hashimoto N, Toyomaki A, Miyamoto T, Nakagawa S, Inoue T, Kusumi I: Subjects with bipolar disorder showed different reward system activation than subjects with major depressive disorder in the monetary incentive delay task. Psychiatry Clin Neurosci 76(8), 393-400, 2022

2）Matsumoto J, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Okada N, Hashimoto N, Morita K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Ito S, Yamazaki R, Hasegawa N, Narita H, Yokoyama S, Mishima R, Miyata J, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki M, Hashimoto RI, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, Yoshimura R, Abe O, van Erp TGM, Turner JA, Jahanshad N, Thompson PM, Onitsuka T, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R: Cerebral cortical structural alteration patterns across four major psychiatric disorders in 5549 individuals. Mol Psychiatry 2023

3）Okada N, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Matsumoto J, Hashimoto N, Kiyota M, Morita K, Koshiyama D, Ohi K, Takahashi T, Koeda M, Yamamori H, Fujimoto M, Yasuda Y, Hasegawa N, Narita H, Yokoyama S, Mishima R, Kawashima T, Kobayashi Y, Sasabayashi D, Harada K, Yamamoto M, Hirano Y, Itahashi T, Nakataki M, Hashimoto RI, Tha KK, Koike S, Matsubara T, Okada G, van Erp TGM, Jahanshad N, Yoshimura R, Abe O, Onitsuka T, Watanabe Y, Matsuo K, Yamasue H, Okamoto Y, Suzuki M, Turner JA, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, Hashimoto R: Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification. Mol Psychiatry 2023