

## 特集 1 気分障害の MRI 研究からわかる, 寛解と回復に関連した神経回路基盤

## 3. うつ病におけるヒト手綱核画像研究

久良木悠介\*

**抄録:** うつ病は寛解および回復の過程に長期間を要する, 社会的・経済的損失が大きい精神神経疾患の代表格である。うつ病臨床においては, 診断ならびに治療効果判定に有用となる客観的指標は乏しく, 非寛解例や治療抵抗性うつ病などの難治例は少なからず存在することから, 新規治療法や治療評価マーカーの開発が待たれている。そのため, うつ病神経基盤の解明は, 精神神経疾患の生物学的研究における喫緊の課題である。うつ病の病態生理において注目されている領域に手綱核がある。同部位はモデル動物を用いた研究から, モノアミン神経系の調節を司るハブ領域と推定され, 特に報酬系との関連が示唆されている。近年はハードウェアならびにソフトウェアの技術革新に伴い, ヒト手綱核の非侵襲的イメージングが可能となった。本稿ではうつ病患者における手綱核のヒト脳画像研究から得られた知見を中心に概説したい。

日本生物学的精神医学会誌 35 (4) : 168-172, 2024

**Key words :** deep learning, depression, semantic segmentation, habenula, magnetic resonance imaging

## 1. うつ病における手綱核の知見

ヒト手綱核は長径5~8mmの微小脳構造であり, 松果体と共に視床上部を構成する。細胞組成が異なる外側手綱核と内側手綱核から構成され, 同様なないし相同の形態はサル, マウス, ゼブラフィッシュなどの脊椎動物にも存在し, 進化の過程で広く保存された脳部位と考えられている<sup>13)</sup>。手綱核への出入力系としては, 主に視床髄条 (stria medullaris) を介した前頭葉, 辺縁系, 大脳基底核からの広範な入力系と, 反屈束 (fasciculus retroflexus) が関与する縫線核や腹側被蓋野などの脳幹モノアミン神経核群への出力系が知られている。手綱核はネガティブな情動に対してドーパミン・セロトニン神経系を介した調整を引き起こし, 意欲, 報酬系, 運動機能, 認知機能, 情動などにわたるヒト脳機能の anti-reward-center を担う脳部位であると推定されている<sup>12, 13)</sup>。

手綱核は種々の精神神経疾患の病態生理への関与を示唆する知見が集積されている。なかでも, 代表的病態仮説であるモノアミン仮説や報酬系の障害が

広く知られるうつ病においては, 古くから注目を集めてきた微小脳構造である。ヒトにおいては微小脳構造に伴う空間分解能の限界が影響したため, 代わりにうつ病モデル動物を対象とした研究を中心として知見の集積が進んだ。それにより, 主に外側手綱核における分子レベルの病態が明らかにされつつある<sup>10, 21)</sup>。また近年では, うつ病モデル動物における磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) 研究も盛んであり, うつ病治療反応性に関する手綱核の結合性病態が報告されるなど<sup>4, 9)</sup>, MRI を用いた将来的なヒトへのトランスレーショナル研究への橋渡しとなりうる基礎研究の知見集積が進んでいる。

ヒトにおける研究としては, 2010年にRanftらが, 健常者および精神神経疾患患者の死後脳研究から, うつ病患者では手綱核の体積, 神経細胞数ならびに密度が健常者と比較し減少していることを報告した<sup>15)</sup>。また同年には, 脳深部刺激療法を手綱核に行うことで, 電気けいれん療法で寛解を得られなかった治療抵抗性うつ病が寛解した症例が報告された<sup>17)</sup>。これらの実証的知見は手綱核のうつ病病態

The habenula imaging study in depression

\* 京都大学医学部附属病院精神科神経科 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54) Yusuke Kyuragi : Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

[久良木悠介 E-mail : kyuragi@kuhp.kyoto-u.ac.jp]

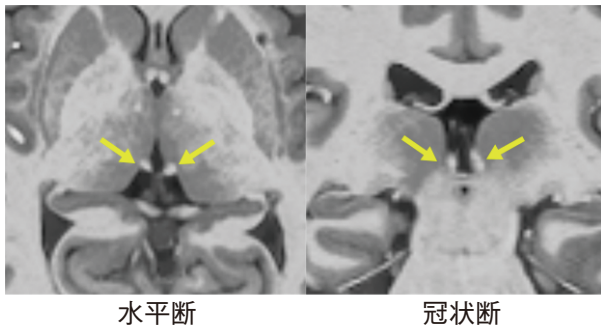


図1 MRIで描出されるヒト手綱核

視床内側および第三脳室に接する部位（黄色矢印）に左右1対ずつ存在し、T1強調画像で高信号を呈する円錐状の微小脳構造。

への関与、ならびに治療ターゲットとしての可能性を示唆している。ヒト手綱核は視床や脳脊髄液に接する微小脳構造であり、T1強調画像（脳構造画像）で明瞭な円錐状の高信号領域として同定可能である（図1）。2011年には健常者、うつ病患者、双極性障害患者におけるヒトMRIのT1強調画像を用いた研究において、女性うつ病患者および双極性障害患者での手綱核体積の減少が報告された<sup>18)</sup>。以降、ヒト非侵襲的イメージングを応用した報告が増加し、うつ病患者では手綱核体積が減少する報告<sup>2)</sup>、およびうつ症状（アンヘドニア）と手綱核体積は負の相関を呈する<sup>8)</sup>など、うつ病病態における同部位の関与を示唆する所見の報告が相次いでいる。また、MRIのT1強調画像以外の撮像シーケンスの知見も集積しつつあり、撮像中に心理課題を実行させて脳機能を評価することが可能なタスク機能的MRIを用いた研究では、健常者において報酬系や意思決定に手綱核が関与することが報告されている<sup>6, 20)</sup>。うつ病患者においても、手綱核由来の結合性指標が治療反応性に有用であった報告も存在する<sup>5)</sup>。同研究では白質に存在する構造的結合（structural connectivity）を可視化する拡散強調MRIと、安静時の脳領域間の機能的結合（functional connectivity）を評価する安静時機能的MRIの双方から算出された、視床髄条の異方性比率や脳幹神経核群との機能的結合を用いてロジスティック回帰分析を行い、うつ病治療反応性が感度75%、特異度71.9%で説明可能であったと報告されている。同研究には空間分解能の限界が存在するものの、手綱核の出入力系におけるMRI結合性指標がうつ病治療反応性マーカーへ有用である可能性を示唆しており興味深い。

上記で言及した研究を始めとして、脳構造ならびに脳機能両面において、ヒト手綱核の実態が少しず

つ明らかになりつつある。同部位はうつ病病態生理において重要な脳領域であることが示唆され、さらなる知見の集積が待たれている。

## 2. AIを用いた脳構造セグメンテーション

従来のヒト手綱核イメージングには、同部位は第三脳室に接した微小脳構造であるがゆえに、自動的な解剖学的位置合わせが困難であるという限界があった。そのため用手的な評価が主流であったことから、評価者による測定バイアスが不可避であり、妥当性および信頼性を備えた多数例での評価が困難であった。近年出版された手綱核体積のメタアナリシスでも、手綱核体積の左右差は先行研究で一貫せず、セグメンテーション手法や磁場強度などに影響を受けていることが示されている<sup>1)</sup>。また、うつ病患者を対象とした先行研究においても、ヒト手綱核体積は減少する知見だけでなく、体積に変化なし<sup>19)</sup>、ないしは体積増加する<sup>11)</sup>、と報告がさまざまであり一貫した知見が得られていない。結合性病態に関しても、構造的・機能的結合を安定して描出するにあたり、脳構造画像で設定する関心領域の精度が非常に重要となる。手綱核を高精度に自動でセグメンテーションすることが困難である、これが従来のヒト手綱核イメージングが含有する限界であった。

近年、人工知能（artificial intelligence: AI）の目覚ましい発展が、あらゆる社会領域で革新的な変化を引き起こしつつある。なかでもコンピュータビジョンにおける発展は著しく、物体認識、物体検出、セグメンテーション、姿勢推定など画像認識の領域で、前年度を凌駕する高性能モデルが相次いで報告されている。特に医用画像におけるセグメンテーション技術は、脳画像解析において革新をもたらしており、主に畳み込みニューラルネットワーク（行列の畳み込み演算を担う畳み込み層が多層構造で配列されたネットワーク）を基盤としたモデルを中心として改良が重ねられた。2015年には、ネットワークにおけるすべての層が畳み込み層である完全畳み込みネットワーク（fully convolutional network）をもとにしたU-Netが報告された<sup>16)</sup>。U-Netはエンコーダー・デコーダー構造やスキップ接続といった特徴的構造を有する畳み込みニューラルネットワークであり、アルファベットの“U”に類似した、左右対称的な構造を有する（図2）。同モデルでは、対象画像をモデルへ入力後、畳み込み層およびmax pooling層などからなる畳み込みプロセスを経るこ

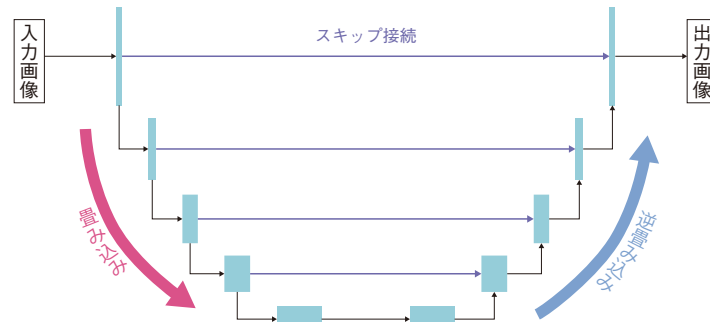


図2 U-Net モデル構造

畳み込み過程で入力画像の情報を圧縮後、スキップ接続で位置情報を含みつつ、逆畳み込み過程で元の次元へ復元し、セグメンテーション画像を生成する。(Ronneberger O, et al : Medical image computing and computer-assisted intervention — MICCAI 2015, 234-241. 2015<sup>16)</sup>より改変して引用)

とで情報を圧縮した後、逆畳み込み層を中心に情報を復元することで、出力画像(セグメンテーション画像)を生成する。その情報復元過程ではスキップ接続を用いて圧縮前の位置情報を取り込むことで、高いセグメンテーション精度を達成するとされる。以降、同モデルは医用画像のセグメンテーションタスクで台頭し、全身の臓器におけるセグメンテーションでの応用例が相次いで報告されている。3次元への応用<sup>3)</sup>、残差ブロック導入による精度向上<sup>14)</sup>などの改良モデルが多く報告され、安定した高性能を有するスタンダードな医用画像セグメンテーションモデルとして知られている。

筆者らは先述のU-Netを改良したモデルを用いて、手綱核をセグメンテーションするAIを開発した<sup>7)</sup>。これにより、従来は困難であった多数の症例においても、自動的かつ客観的評価が可能となった。内容の詳細は文献に譲るが、開発した同AIを大規模うつ病データセットに応用することで、健常者では手綱核体積に左右差を認め、加齢とともに萎縮し、特に女性のうつ病患者では手綱核体積とうつ病重症度が関連する知見を得られた。手綱核体積はヒトにおいて非侵襲的かつ簡便に評価可能な、うつ病病態を反映する指標となる可能性が示唆された。

## おわりに

ヒト非侵襲的イメージングを中心としたうつ病における手綱核の知見、AIを用いた医用画像セグメンテーションの応用例について紹介した。うつ病は未だ病態生理の解明に遠いと考えられるが、手綱核はうつ病の神経基盤において重要な脳領域の一つである。報酬系への関与という観点からは、診断閾値下

の病態、健常者メンタルヘルス、さらには依存症を筆頭としたほかの精神神経疾患など、精神科臨床で取り扱う疾患群の種々の神経基盤への関与が示唆される。将来的には手綱核体積のみならず、手綱核の出入力系に相当する脳領域間で描出される精緻な結合性病態を含む、ヒト手綱核イメージングのさらなる知見の集積が待たれる。

本論文に開示すべき利益相反は存在しない。また、本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

## 文 献

- 1) Abuduaini Y, Pu Y, Thompson PM, et al (2023) Significant heterogeneity in structural asymmetry of the habenula in the human brain : a systematic review and meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, 44 : 4165-4182.
- 2) Cho SE, Park CA, Na KS, et al (2021) Left-right asymmetric and smaller right habenula volume in major depressive disorder on high-resolution 7-T magnetic resonance imaging. *PLoS One*, 16 : e0255459.
- 3) Çiçek Ö, Abdulkadir A, Lienkamp SS, et al (2016) 3D U-Net : learning dense volumetric segmentation from sparse annotation. In *Medical image computing and computer-assisted intervention — MICCAI 2016* (eds Ourselin S, Joskowicz L, Sabuncu MR, et al), Springer Cham, Berlin, pp424-432.
- 4) Duan Y, Tsai PJ, Salmeron BJ, et al (2022) Compulsive drug-taking is associated with habenula-frontal cortex connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 119 : e2208867119.

- 5) Gosnell SN, Curtis KN, Velasquez K, et al (2019) Habenular connectivity may predict treatment response in depressed psychiatric inpatients. *J Affect Disord*, 242 : 211-219.
- 6) Khalighinejad N, Garrett N, Priestley L, et al (2021) A habenula-insular circuit encodes the willingness to act. *Nat Commun*, 12 : 6329.
- 7) Kyuragi Y, Oishi N, Hatakoshi M, et al (2024) Segmentation and volume estimation of the habenula using deep learning in patients with depression. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 4 : 100314.
- 8) Lawson RP, Nord CL, Seymour B, et al (2017) Disrupted habenula function in major depression. *Mol Psychiatry*, 22 : 202-208.
- 9) Li G, Bo B, Wang P, et al (2023) Instantaneous antidepressant effect of lateral habenula deep brain stimulation in rats studied with functional MRI. *Elife*, 12 : e84693.
- 10) Li K, Zhou T, Liao L, et al (2013)  $\beta$ CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science*, 341 : 1016-1020.
- 11) Liu WH, Valton V, Wang LZ, et al (2017) Association between habenula dysfunction and motivational symptoms in unmedicated major depressive disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 12 : 1520-1533.
- 12) Matsumoto M and Hikosaka O (2007) Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, 447 : 1111-1115.
- 13) Nambodiri VM, Rodriguez-Romaguera J and Stuber GD (2016) The habenula. *Curr Biol*, 26 : R873-R877.
- 14) Nishi H, Oishi N, Ishii A, et al (2020) Deep learning-derived high-level neuroimaging features predict clinical outcomes for large vessel occlusion. *Stroke*, 51 : 1484-1492.
- 15) Ranft K, Dobrowolny H, Krell D, et al (2010) Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia. *Psychol Med*, 40 : 557-567.
- 16) Ronneberger O, Fischer P and Brox T (2015) U-Net : convolutional networks for biomedical image segmentation. In *Medical image computing and computer-assisted intervention — MICCAI 2015* (eds Navab N, Hornegger J, Wells W, et al), Springer Cham, Berlin, pp234-241.
- 17) Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, et al (2010) Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry*, 67 : e9-e11.
- 18) Savitz JB, Nugent AC, Bogers W, et al (2011) Habenula volume in bipolar disorder and major depressive disorder : a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 69 : 336-343.
- 19) Schmidt FM, Schindler S, Adamidis M, et al (2017) Habenula volume increases with disease severity in unmedicated major depressive disorder as revealed by 7T MRI. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267 : 107-115.
- 20) Weidacker K, Kim SG, Nord CL, et al (2021) Avoiding monetary loss : a human habenula functional MRI ultra-high field study. *Cortex*, 142 : 62-73.
- 21) Yang Y, Cui Y, Sang K, et al (2018) Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 554 : 317-322.

■ ABSTRACT

---

**The habenula imaging study in depression**

Yusuke Kyuragi

*Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine*

Depression requires a long time for remission and recovery, and is the representative disease that causes a lot of social and financial loss. In the clinical settings, objective indices that are useful for diagnosis or the evaluation of therapeutic effectiveness are not available, and not a few non-remission or treatment-resistant cases exist. Therefore, it is crucial to elucidate the neural substrate of depression in the biological research of neuropsychiatry. One of the brain regions that has been drawing attention is the habenula. The habenula is assumed to be involved in the anti-reward system as the hub adjusting the monoamine system. In recent years, it is possible to evaluate the human habenula thanks to the improvement of hardware and software in non-invasive imaging techniques. This paper would describe the findings of the habenula in depression mainly from the human brain research.

No potential conflicts of interest were disclosed.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (4) : 168-172, 2024)

---