

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08038

研究課題名（和文）統合失調症の脳局所／領域間ネットワーク病態についての機能的コネクトームMEG研究

研究課題名（英文）Functional connectome pathophysiology of brain local/global network in schizophrenia: MEG study.

研究代表者

武井 雄一（Takei, Yuichi）

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：30455985

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症を対象に、MEGを用いて得られた安静時活動を、脳機能ネットワーク観点からグラフ理論分析により解析を行なった。統合失調症では、ベータ帯域を中心に局所ネットワークの評価指標であるclustering coefficientとlocal efficiencyが健常者と比較して、低下しており、またネットワーク全体の評価指標であるsmallworldnessも同様に低下していた。また、local efficiencyは統合失調症の陰性症状との相関をしていることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MEGにより統合失調症の脳機能ネットワークの特徴を周波数帯域ごとにグラフ理論を用いて調べた世界で初めての研究であり、統合失調症のベータ帯域を中心とした局所ネットワーク障害を明らかにすることができた。また陰性症状との相関を認めたことから、今後鑑別診断や症状評価などのツールとして、有用な手法となる可能性を秘めており、この点で社会的意義が大きいと考えている。また、局所ネットワークの障害は、ベータ帯域が中心であるという周波数特異的な障害として捉えることができたため、統合失調症の病態生理研究にも貢献できるという点で、学術的意義の深い研究と考える。

研究成果の概要（英文）：We investigated the resting state activity of schizophrenia obtained using MEG, and analysed the functional brain networks by graph theoretical analysis. In schizophrenia, the idiosyncrasies of local network such as clustering coefficient and local efficiency were lower than in healthy subjects mainly at beta band, and the smallworldness, which is a graph indicise of whole network was also lower in schizophrenia. The local efficiency of schizophrenia was negatively correlated with negative symptoms.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 MEG 安静時 脳機能ネットワーク グラフ理論 ベータ帯域活動

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

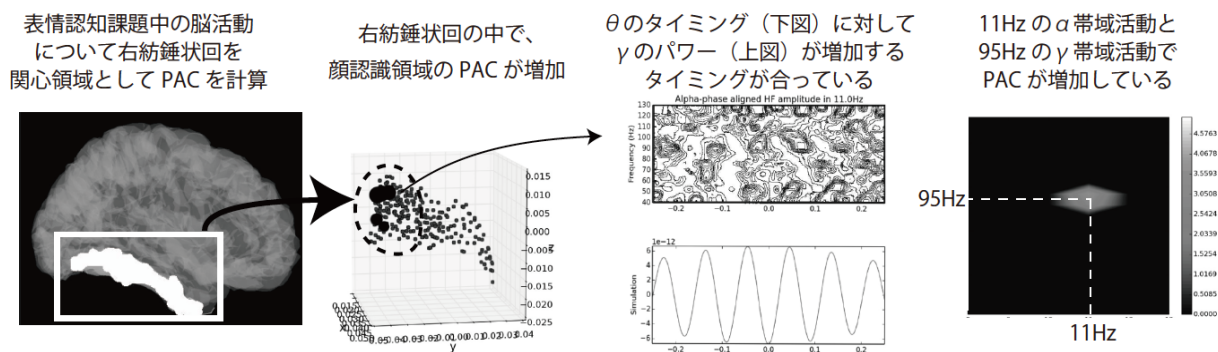
### 1. 研究開始当初の背景

#### ■ 統合失調症と機能的ネットワーク

統合失調症は、幻聴などの知覚障害、妄想、解体症状などの思考障害、意欲低下、感情鈍麻などによって特徴付けられる疾患であり、近年、これらの様々な症状は、脳局所、脳領域間のネットワーク不全として脳内で表現されていると考えられている。コネクトームは接続状態の地図の事を指すが、その種類として白質の結合性などの解剖学的コネクトーム、脳血流の変動などの機能的コネクトームがある。その中でも神経活動による機能的コネクトームは、脳活動をリアルタイムかつ直接的に反映すると考えられ、統合失調症の中間表現型として重要であると考えられる。しかしながら、統合失調症の神経活動による機能的コネクトームは、まだほとんど検討されていない。神経活動による機能的コネクトームは、局所の神経細胞間の相互作用である local network と離れた脳領域で形成される global network に分けて考えることが出来る。

#### ■ 脳局所ネットワーク (local network)

local network は情報の統合・抽象化において重要である。統合失調症では多数の領域における認知機能障害を示すが、local network は個別の認知機能障害の基盤となっていると考えられている。local network の形成には、錐体細胞-抑制性介在ニューロンの相互作用、大脳皮質の浅層-深層間の相互作用が重要であると考えられている。前者として  $\gamma$  帯域活動が挙げられ、統合失調症における異常が報告されている。後者として、 $\gamma$  帯域活動のパワーと  $\alpha \cdot \theta$  帯域活動のタイミングを評価する *phase-amplitude coupling (PAC)* が挙げられるが、統合失調症の PAC についてはまだほとんど検討されていない。



#### ■ 脳領域間ネットワーク(global network)

global network は、離れた領域間の協調した機能を反映しており、統合失調症における複数の認知機能の統合メカニズムの障害の基盤となっている可能性がある。解析技術の進展により、MEG の時間分解能を生かして、代表的なネットワーク内に存在する周波数特異的な sub network が評価可能になっている。また、MEG では非常に短時間のネットワークを評価する手法が開発されており、ネットワーク同士の相関関係を評価することも可能になっている。統合失調症を対象した安静時機能的 MRI による検討では結果が一致しておらず、この一因として、MRI では、多数の sub network からなる活動全体を一つのネットワークとして評価しているためと考えられるようになってきている。周波数特異的な sub network、ネットワーク間の相関関係についての検討は、統合失調症の global network 障害の安定した評価につながる事が期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究の到達目標は、(1) global network と local network の評価法の確立、(2) 健常者における local network と global network の関係の解明、(3) 機能的コネクトームの観点からの統合失調症の精神症状形成メカニズムの解明の3点である。

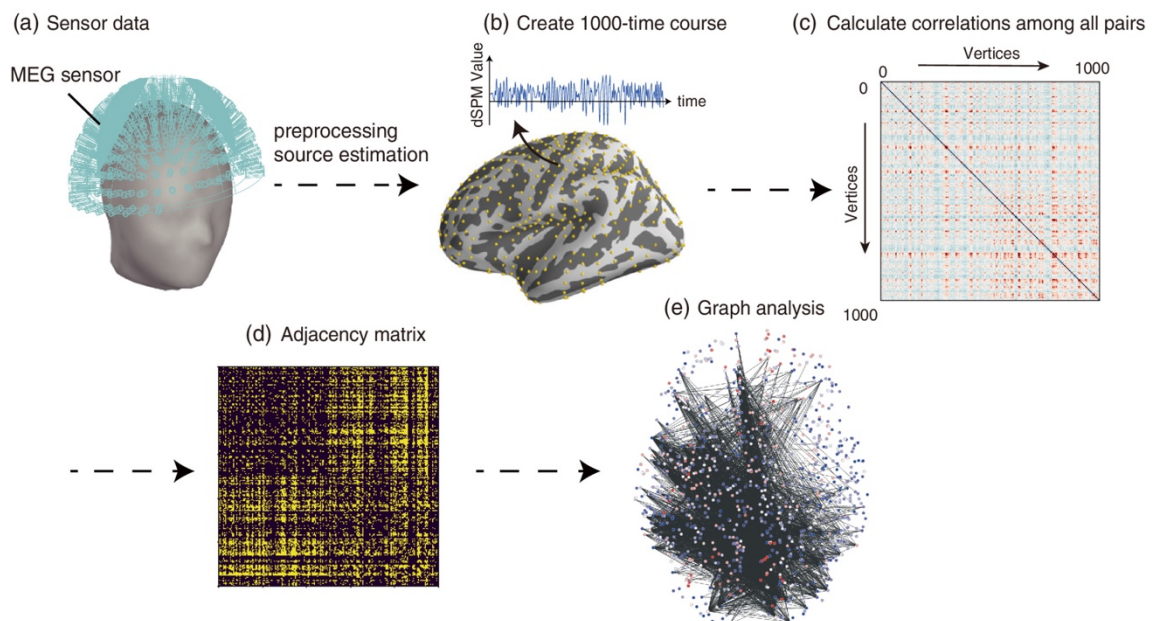
【global network の評価法の確立】安静時、認知課題施行時の global network の検討を行い、解析法および評価法を確立する。

【local network と global network の関係の解明】健常者を対象に、安静時、認知課題施行時の MEG データを測定し、機能的コネクトームとの関係を明らかにする。

【機能的コネクトームの観点からの統合失調症の精神症状形成メカニズムの解明】統合失調症を対象として、機能的コネクトームの評価を行い、健常者との差異を明らかにする。また、統合失調症の症状と機能的コネクトームの関係を評価し、症状の生成メカニズムを解明する。

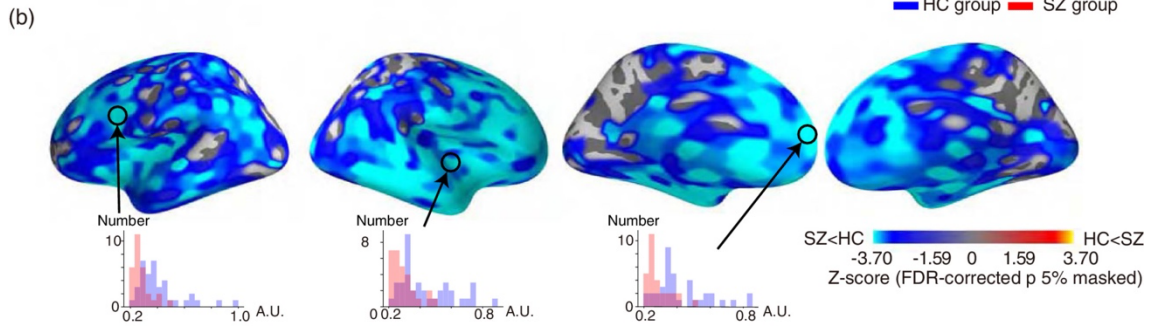
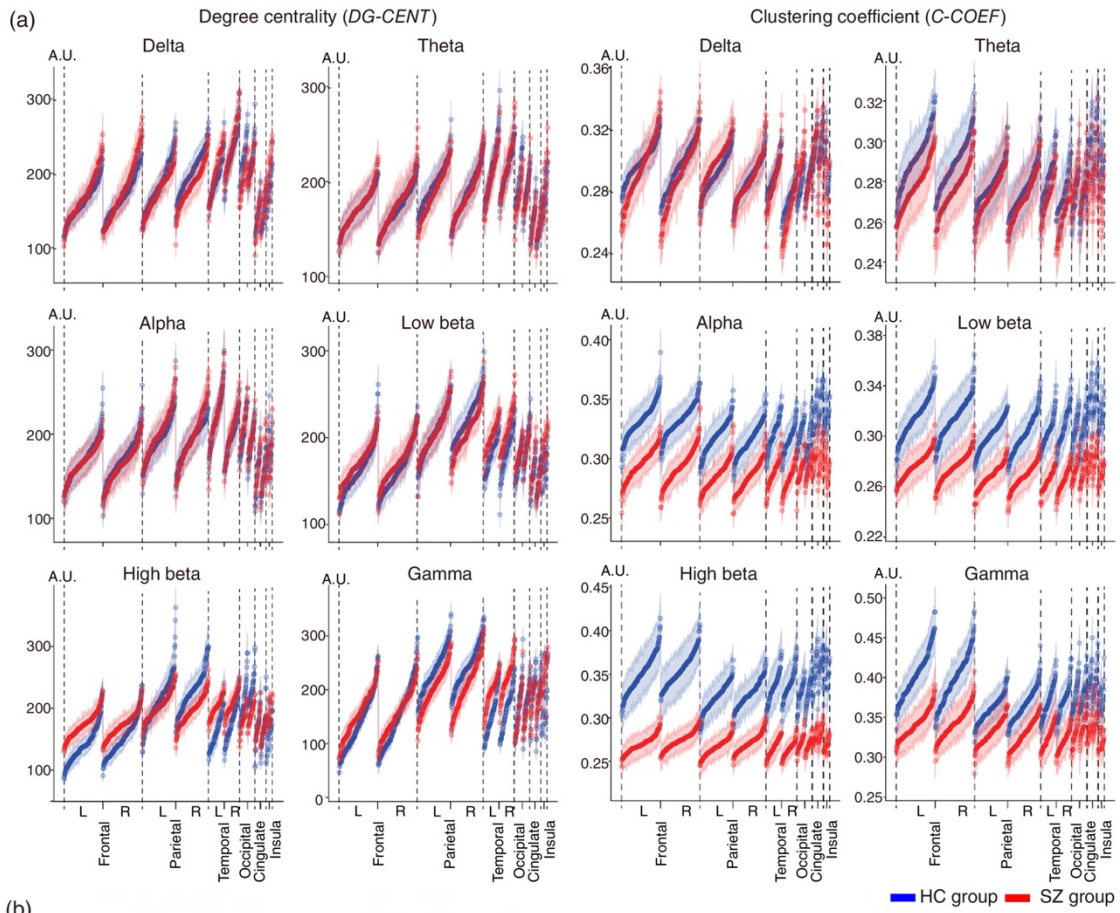
## 3. 研究の方法

SZ 患者 29 人と健常対照者 38 人を対象に、脳磁図を用いて安静時脳活動を 7 分測定した。取得した頭部 MRI を用いてソース推定を行い、1000 箇所の時系列データを得た。得られた時系列データから周波数ごとに直行化相関行列を計算し、脳領域間の結合強度を評価した。得られた相関行列に基づいて、グラフ理論分析を適用し、ミクロスケール指標（次数中心性とクラスター係数）とマクロスケール指標（全体効率、局所効率、スモールワールド性）で表現されるトポロジー特性を比較した。さらに、SZ 患者群における RSN の異常なトポロジー特性と精神症状との関係を調べた。



## 4. 研究成果

SZ 群では、特に高  $\beta$  帯域におけるクラスター係数、局所効率、およびスモールワールド性が低下していた。さらに、低  $\beta$  帯域で、マクロスケール指標の異常と陰性症状との間に密接な関連を認めた。SZ 患者の局所神経ネットワークは、主に  $\beta$  帯域で、マイクロスケールレベルとマクロスケールレベルの両方で破綻している可能性がある。SZ を  $\beta$  帯域における局所ネットワークの形成障害として電気生理学的視点から検討することは、「接続障害」症候群としての SZ の病態生理について、より深い洞察を提供できると考える。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tagawa Minami, Takei Yuichi, Kato Yutaka, Suto Tomohiro, Hironaga Naruhito, Ohki Takefumi, Takahashi Yumiko, Fujihara Kazuyuki, Sakurai Noriko, Ujita Koichi, Tsushima Yoshito, Fukuda Masato	4. 巻 -
2. 論文標題 Disrupted local beta band networks in schizophrenia revealed through graph analysis: A magnetoencephalography study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sunaga Masakazu, Takei Yuichi, Kato Yutaka, Tagawa Minami, Suto Tomohiro, Hironaga Naruhito, Sakurai Noriko, Fukuda Masato	4. 巻 -
2. 論文標題 The Characteristics of Power Spectral Density in Bipolar Disorder at the Resting State	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical EEG and Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/15500594211050487	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Song Mingqiao, Suda Masashi, Aoyama Yoshiyuki, Takei Yuichi, Sato Toshimasa, Fukuda Masato, Mikuni Masahiko	4. 巻 42
2. 論文標題 Similar activation patterns in the prefrontal cortex for Chinese and Japanese verbal fluency tests with syllable cues as revealed by near-infrared spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology	6. 最初と最後の頁 924 ~ 931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13803395.2020.1825637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hironaga Naruhito, Takei Yuichi, Mitsudo Takako, Kimura Takahiro, Hirano Yoji	4. 巻 11
2. 論文標題 Prospects for Future Methodological Development and Application of Magnetoencephalography Devices in Psychiatry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 863-863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2020.00863	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kato Yutaka, Takei Yuichi, Umeda Satoshi, Mimura Masaru, Fukuda Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Alterations of Heartbeat Evoked Magnetic Fields Induced by Sounds of Disgust	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 683-683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2020.00683	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sunaga Masakazu, Takei Yuichi, Kato Yutaka, Tagawa Minami, Suto Tomohiro, Hironaga Naruhito, Ohki Takefumi, Takahashi Yumiko, Fujihara Kazuyuki, Sakurai Noriko, Ujita Koichi, Tsushima Yoshito, Fukuda Masato	4. 巻 11
2. 論文標題 Frequency-Specific Resting Connectome in Bipolar Disorder: An MEG Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 597-597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2020.00597	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohki Takefumi, Matsuda Takeru, Gunji Atsuko, Takei Yuichi, Sakuma Ryusuke, Kaneko Yuu, Inagaki Masumi, Hanakawa Takashi, Ueda Kazuhiro, Fukuda Masato, Hiraki Kazuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Timing of phase amplitude coupling is essential for neuronal and functional maturation of audiovisual integration in adolescents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e01635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.1635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohki T, Matsuda T, Gunji A, Takei Y, Sakuma R, Kaneko Y, Inagaki M, Hanakawa T, Ueda K, Fukuda M, Hiraki K	4. 巻 27
2. 論文標題 Timing of phase-amplitude coupling is essential for neuronal and functional maturation of audiovisual integration in adolescents.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Behav.	6. 最初と最後の頁 e01635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.1635	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamagata B, Yamanaka K, Takei Y, Hotta S, Hirano J, Tabuchi H, Mimura M	4. 巻 1
2. 論文標題 Brain functional alterations observed 4-weekly in major depressive disorder following antidepressant treatment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Affect Disord	6. 最初と最後の頁 25-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2019.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yuichi Takei, Yutaka Kato, Minami Tagawa, Takefumi Ohki, Tomohiro Suto, Noriko Sakurai, Masato Fukuda
2. 発表標題 The relationship between self-monitoring and resting connectome in bipolar disorder: An MEG study
3. 学会等名 CINP 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Suda, Yuichi Takei, Yutaka Kato, Minami Tagawa, Yumiko Takahashi, Noriko Sakurai, Masato Fukuda
2. 発表標題 Changes in the connectome according to eating disorder tendencies in healthy females: a magnetoencephalography
3. 学会等名 CINP 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichi Takei, Yutaka Kato, Minami Tagawa, Takefumi Ohki, Tomohiro Suto, Noriko Sakurai, Masato Fukuda
2. 発表標題 The relationship between self-monitoring and resting connectome in bipolar disorder: An MEG study
3. 学会等名 OHBM 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井雄一、田川みなみ、加藤隆、須藤友博、大城武史、櫻井敬子、福田正人
2. 発表標題 統合失調症を対象とした脳磁図による安静時神経ネットワークの検討
3. 学会等名 統合失調症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井雄一、田川みなみ、加藤隆、須藤友博、大城武史、藤原和之、櫻井敬子、福田正人
2. 発表標題 統合失調症の脳磁図を用いた安静時神経ネットワークグラフの検討
3. 学会等名 臨床神経生理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	福田 正人	群馬大学・大学院医学系研究科・教授	
	(Fukuda Masato)		
	(20221533)	(12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------