

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09825

研究課題名(和文)統合失調症の脳構造異常進行のパターンとそれに促進的・保護的に関与する因子の探索

研究課題名(英文)Protective and risk factors associated with progressive brain alterations in schizophrenia

研究代表者

杉原 玄一 (Sugihara, Genichi)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70402261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症において微細な脳構造異常が指摘されている。しかし、その異常は患者個人個人によりばらつきがあり、異常が重度な患者もいれば軽度な患者もいる。今回、統合失調症患者個人個人における脳構造異常のばらつきが、どのような臨床的要因に関連するのかを調査した。脳構造異常の程度には、高用量の抗精神病薬、喫煙習慣や精神症状の重症度などが関与していることが明らかとなった。また、今回の調査ではこれまで指摘されていた自己免疫性脳炎の関与は認められなかった。統合失調症の脳を保護する要因のさらなる研究が求められる。

研究成果の概要(英文)：Schizophrenia is a mental disorder which has been linked to subtle brain structural abnormalities. However, such brain abnormalities in schizophrenia vary from person to person. We explored factors which could be associated with individual differences of brain abnormalities in schizophrenia. We found that structural brain abnormalities linked to higher dose of antipsychotic medication, smoking status, and severity of clinical symptoms. We also investigated relationships between autoimmune factors and schizophrenia, but we did not find individuals with schizophrenia who had a specific autoantibody in our sample. Further research is warranted to identify factors which may have protective effects on schizophrenia brains.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 脳画像

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は幻覚・妄想といった陽性症状、感情鈍麻・意欲低下といった陰性症状、及び思考形式の障害を主徴とする精神疾患である。同疾患の神経基盤を探索するため、これまで数多くの Magnetic Resonance Imaging (MRI) を中心とした脳画像研究が行われ、脳構造・機能の異常が明らかとなってきた。構造 MRI 研究では、側脳室の拡大、前頭葉や側頭葉、海馬・扁桃体、視床の灰白質容積の減少が繰り返し報告されている (Honea ら、2005)。近年、統合失調症の脳構造異常の進行性が注目されている。特に、抗精神病薬による治療が同疾患の脳構造異常の継時的変化に関与している可能性が指摘されている (Ho ら、2011; Fusar-Poli ら、2013)。これまでの研究では、同疾患発症初期に脳容量の減少がみられ、それは抗精神病薬の内服量が多いほど顕著であると報告されている。さらに、精神病症状の再燃や重症度、社会機能がこうした継時的変化に関与するとも指摘されている (van Haren ら、2012; Andreasen ら、2013)。一方、抗精神病薬による治療を受け、さらに精神病症状が明らかであるにも関わらず、健常者と有意な差のある脳構造異常をもたない統合失調症患者がいることも事実である。こうした統合失調症の脳構造異常のばらつきに影響を与える因子は何であるのか。こうした疑問に対する答えはまだ十分に得られていない。

2. 研究の目的

統合失調症患者個人個人における脳構造異常のばらつきが、どのような臨床的要因に関連するのかを調査することが本研究の目的である。その臨床症状、抗精神病薬内服量、日常生活、免疫学的な異常などとの関連を探索する。

3. 研究の方法

【対象】

統合失調症患者: 京大病院精神科神経科に通院中、もしくは研究協力医療機関 (関連病院・クリニック) に通院中で、DSM-5 の統合失調症の診断基準を満たす患者を対象とする。除外基準は、他の精神・神経疾患を合併している者、重篤な身体疾患を有する者、ペースメーカーなど体内金属を持つなど MRI 禁忌の者、精神症状が不安定で過去 4 週以内に薬物療法に変更のあった者とする。

健常者: 年齢、性別が患者群にマッチし、いずれの精神障害もない者とする。

【臨床評価】

患者群、対照群から予想 IQ、利き手、家族歴など詳細な基礎情報の取得に加え、患者群の精神症状は、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) にて評価する。

【脳画像撮像】

京都大学・医学研究科に設置済の MRI 装置 (3T・シーメンス社) を用い、全被験者につい

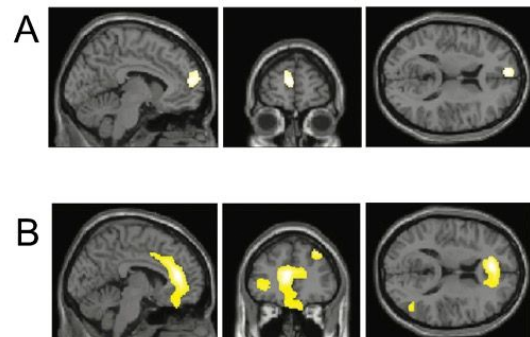
て T1 強調 3 次元画像 (MPRAGE) による構造 MRI を撮像する。脳画像は SPM や FreeSurfer など確立された脳画像処理ソフトを用いて処理する。得られた脳画像データと臨床情報との関連を探索する。

4. 研究成果

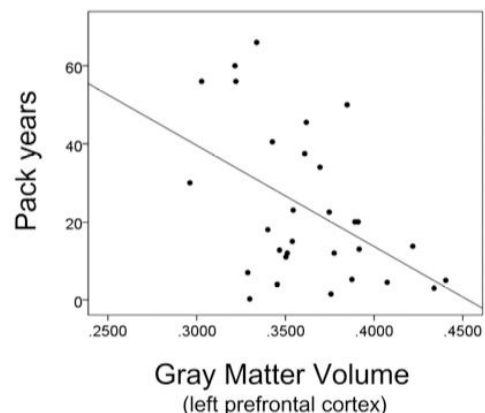
・統合失調症における自己免疫性脳炎の関与
これまで統合失調症の一部に自己免疫性脳炎が関与している可能性が示唆されてきた。今回、統合失調症様症状に関連することが示されてグルタミン酸受容体の一つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体に着目し、複数の手法を用いて抗 NMDA 受容体抗体の測定を行った。今回のサンプルから真の抗 NMDA 受容体抗体陽性症例は認められず、これまでの研究と異なる結果が得られた。偽陽性の可能性などを含めて検討し、その成果は Schizophrenia Research 誌に掲載された。

・喫煙と局所脳容積減少との関連

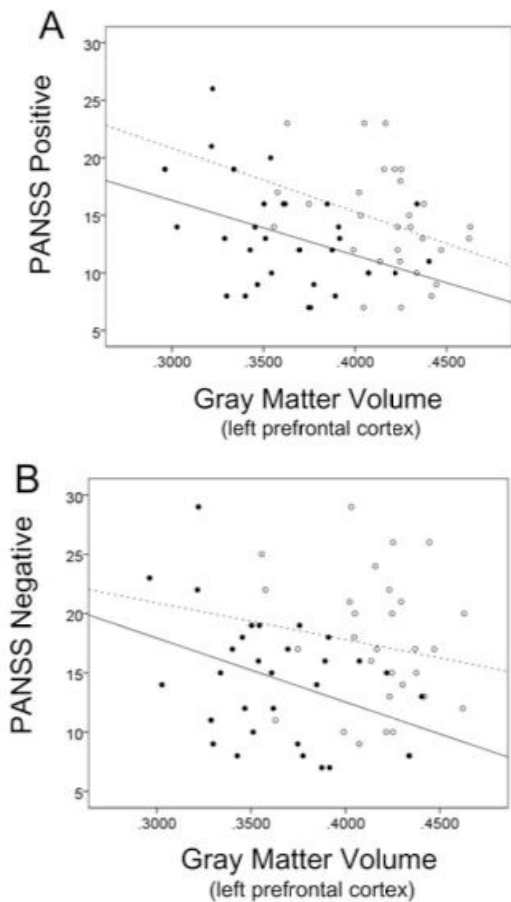
統合失調症を持つ喫煙者、非喫煙者と健常喫煙者、非喫煙者の局所脳容積に関する検討を行った。喫煙と診断の局所脳容積における交互作用は認めなかったが、左前頭前野皮質において、喫煙と診断の相加作用を認めた。すなわち、同部位で喫煙者は非喫煙者に比べ局所脳容積が減少しており (下図 A)、また、統合失調症患者において健常者に比べ局所脳容積が減少していた (下図 B)。



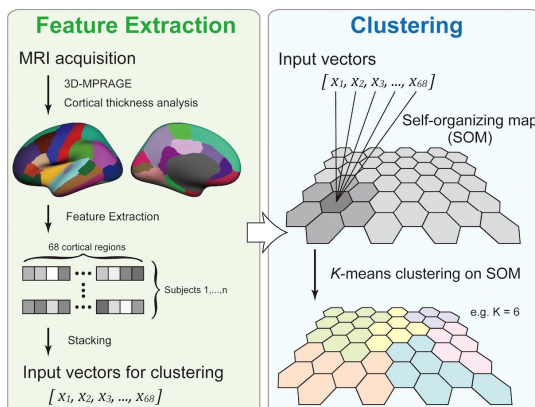
こうした異常の程度は喫煙量 (下図) に加え、統合失調症の症状の重症度 (下図 A, B) と関連していた。



これらは喫煙が統合失調症の脳に保護的に作用し、症状を緩和するという仮説を支持していない。この結果は Schizophrenia Bulletin 誌に掲載された。

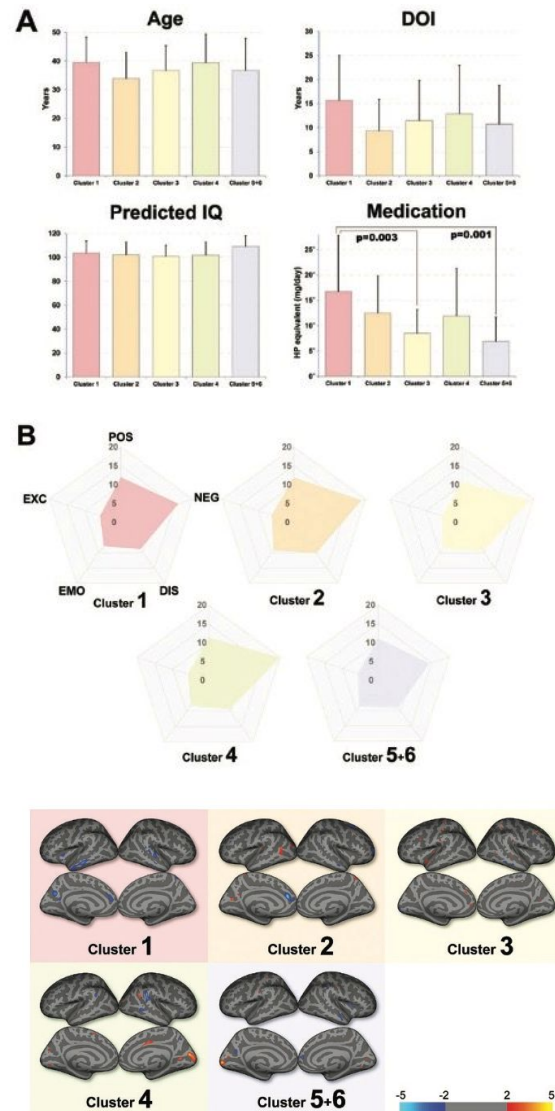


・データ駆動型アプローチ
データの持つ隠れた特性を見いだすことを可能とする自己組織化マップによるクラスター分類の応用を試みた(下図)。



統合失調症患者及び健常対照者の局所脳皮質厚を抽出し解析を行った。被験者は6つのクラスターに分けられ、もっとも統合失調症患者の含まれる割合が高かったクラスターの患者は、抗精神病薬を多く内服している傾向が認められ、側頭葉や前頭葉内側部の皮質厚減少が顕著であった。また、健常者と皮質厚パターンが似ている患者には、陰性症状

が目立たない傾向が認められた(下図)。これらの所見は先行研究の抗精神病薬による脳構造異常の促進の可能性を支持するものである。この結果は Schizophrenia Bulletin 誌に掲載された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Uwatoko T, Yoshizumi M, Miyata J, Ubukata S, Fujiwara H, Kawada R, Kubota M, Sasamoto A, Sugihara G, Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Insular Gray Matter Volume and Objective Quality of Life in Schizophrenia. PLoS One. 2015 Nov 6;10(11):e0142018

Fujino J, Hirose K, Tei S, Kawada R, Tsurumi K, Matsukawa N, Miyata J, Sugihara G, Yoshihara Y, Ideno T, Aso T, Takemura K, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Ambiguity aversion in schizophrenia: An fMRI study of decision-making under risk and ambiguity. Schizophr Res. 2016 Sep 9. doi: 10.1016/j.schres.2016.09.006.

Sugihara G, Oishi N, Son S, Kubota M, Takahashi H, Murai T. Distinct Patterns of

Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach.

Schizophr Bull. 2017. doi:

10.1093/schbul/sbw176.

Tei S, Fujino J, Kawada R, Jankowski KF, Kauppi JP, van den Bos W, Abe N, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H. Collaborative roles of Temporoparietal Junction and Dorsolateral Prefrontal Cortex in Different Types of Behavioural Flexibility. Sci Rep. 2017 Jul 25;7(1):6415. doi: 10.1038/s41598-017-06662-6

Matsumoto Y, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Murai T, Takahashi H. Neural basis of altered earlier attention and higher order biological motion processing in schizophrenia. Soc Neurosci. 2017 Aug 14. doi: 10.1080/17470919.2017.1366363.

Yokoyama N, Sasaki H, Mori Y, Ono M, Tsurumi K, Kawada R, Matsumoto Y, Yoshihara Y, Sugihara G, Miyata J, Murai T, Takahashi H. Additive Effect of Cigarette Smoking on Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2017 Jul 14. doi: 10.1093/schbul/sbx092.

Nakagami Y, Sugihara G, Ikeda A, Murai T. Is the prevalence of anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibodies in schizophrenia overestimated? Schizophr Res. 2017 Dec 21. pii: S0920-9964(17)30759-4. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.007.

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉原 玄一 (SUGIHARA, Genichi)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70402261

(2) 研究分担者

大石 直也 (OISHI, Naoya)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40526878

吉原 雄二郎 (YOSHIHARA, Yujiro)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：00529464

生方 志浦 (UBUKATA, Shiho)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：40738960

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

中神 由香子 (NAKAGAMI, Yukako)

横山 直人 (YOKOYAMA, Naoto)