

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04248

研究課題名(和文)妄想の神経基盤の疾患横断的検討：高傾斜磁場・超高磁場MRIによる次世代結合性解析

研究課題名(英文)Cross-diagnostic investigation of neural basis of delusion by next-generation connectivity analysis

研究代表者

宮田 淳(MIYATA, Jun)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90549099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では妄想の3因子モデル(形成 = salience、確信性 = confidence、訂正困難性 = maintenance)に基づき、次の4つの成果を得た：

Salienceに関わるネットワークの機能的結合性が、1)妄想の強さ、および2)妄想形成と関わる「結論への飛躍」と呼ばれる認知的バイアスと関係する。3)統合失調症の主観的なsalienceと機能的ネットワークの間に modality specificityがある。4)視覚弁別中のconfidenceと機能的結合性との関係が、統合失調症患者と健常者では異なった。

以上により、妄想の構造的・機能的神経基盤の解明に寄与した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妄想を呈する代表的疾患である統合失調症は、平成29年度の患者調査では入院者数が約15万4千人と、全疾患による入院者数約131万人に占める割合は最多であり、社会的損失は甚大である。妄想はしばしば既存の薬物療法に抵抗性を示し、また妄想の存在は自殺の重要なリスクファクターである。

本研究課題は妄想がいかに関与し形成され、確信され、維持されるのかというメカニズムに焦点を当て、その認知神経基盤を明らかにしたことで、妄想の新規治療介入法の開発へとつなげることが出来、学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to reveal neuro-cognitive basis of delusion by 3-factor model (salience, confidence, maintenance), and found the following findings.

Functional connectivity of salience-related networks were correlated with 1) delusion severity and 2) jumping to conclusions bias which is related to delusion formation. 3) Subjective salience of schizophrenia had modality-specificity with functional networks. 4) Association between accuracy of confidence during visual discrimination and functional connectivity was different between schizophrenia patients and healthy controls.

These findings contributed to clarification of functional / structural neural correlates of delusion.

研究分野：統合失調症

キーワード：妄想 salience confidence 訂正不能性 結合性

1. 研究開始当初の背景

妄想を代表的な症状とする統合失調症は、平成 26 年度の統合失調症による入院者数は約 16 万人と、全疾患による入院者数約 130 万人に占める割合は最多であり、妄想の存在は自殺の重要なリスクファクターであるなど、社会的損失は甚大である。また妄想はしばしば既存の薬物療法に抵抗性を示すため、妄想のメカニズムの解明、およびより効果的な治療法の開発は急務である。

2. 研究の目的

妄想は 1) 誤った信念であること、2) 強く確信されていること、3) 訂正不能であることの 3 つの要素により規定される。本研究では誤った信念の形成=salience の異常、強い確信性=confidence の過剰、訂正不能性=信念の維持 maintenance の異常という 3 要因モデルに基づき、高傾斜磁場・超高磁場 MRI による拡散 MRI および機能的 MRI (fMRI) を施行し、次世代の構造的・機能的結合性解析を通じて、妄想の神経基盤を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

統合失調症などの妄想を呈する精神疾患、および健常者を対象に、以下を実施した：

1) 臨床評価尺度

Aberrant salience inventory (ASI) : 日常生活における salience 体験を評価する

ベック認知的洞察尺度 (BCIS) : confidence の過剰を評価できる

Maudsley Assessment of Delusions Schedule (MADS) : 訂正不能性を評価する

2) 心理課題を用いた fMRI

視覚刺激の弁別課題を用い、視覚弁別における確信の正確さ (meta-d') を計算し、脳活動との関連を検討した。

3) 安静時 fMRI

安静時の fMRI を撮像時、独立成分分析 (Independent component analysis : ICA) による機能的結合性解析を行った。

4) 次世代拡散 MRI

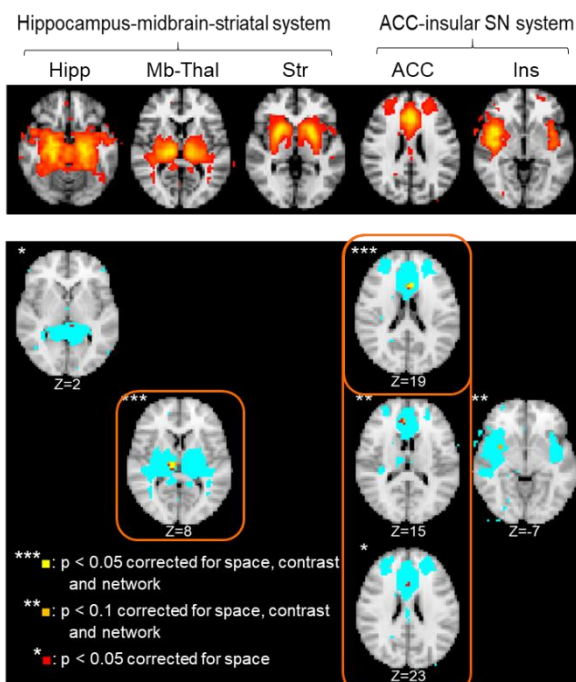
白質の病態研究に広く用いられる拡散テンソル画像 (DTI) は、1 voxel (MRI における立方体の pixel) 内の信号を一つの楕円体でモデル化する 1 コンパートメントモデルであり、白質の異常が軸索によるものか、ミエリンによるものかなどの組織学的切り分けが出来ない。このため、Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) により、voxel 内の信号を軸索、グリアなどの軸索外成分、CSF/edema の 3 つのコンパートメントに分けてモデル化した。

4. 研究成果

1) 統合失調症の発症高リスク群 (HR) 29 名、初発精神病群 (FEP) 81 名、慢性期統合失調症 (ChrSZ) 99 名、およびそれぞれの健常対照群 (25 名、109 名、125 名) の安静時 fMRI データに対し、ICA の一つである meta-ICA を施行し、salience と関わる次の 5 つのネットワークを同定した：海馬ネットワーク (Hipp)、中脳視床ネットワーク (Mb-Thal)、線条体ネットワーク (Str)、および Salience ネットワーク (SN：前部帯状回部分 SN-ACC と島皮質部分 SN-Ins)。そのうえで、Thresholded dual regression によりネットワーク内の結合性、およびネットワーク間の結合性を推定し、1) HR と FEP でネットワーク内の結合性が優位に低下しているが、SN-ACC では HR>FEP>ChrSZ

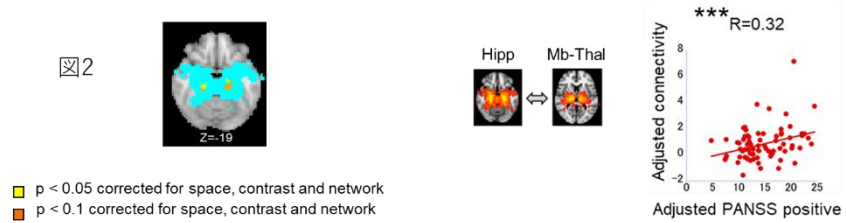
図1

Networks identified by meta-ICA

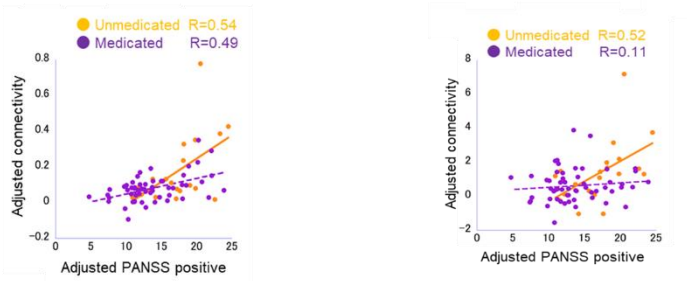


の順で有意性・効果サイズが小さくなることを明らかにした(図1)。また、妄想・幻覚の強さがMTLN内の結合性、およびMTLNとBGN-MbThal間の結合性と正の相関を示すことを明らかにした。かつ、この相関は服薬している患者で、服薬していない患者よりも弱かった(図2)。以上より、Salienceに関連するネットワークが、統合失調症の診断や妄想の強さと関連することが明らかにされた。この結果は現在、論文投稿中である。

図2



■ $p < 0.05$ corrected for space, contrast and network
 ■ $p < 0.1$ corrected for space, contrast and network



2) 妄想の形成しやすさと関わる Jumping to conclusions (JTC) という認知バイアスと salience に関わるネットワークとの関係に着目し、JTC が安静時の機能的結合性、構造的MRIによる灰白質の構造的結合性、および拡散MRIによる白質の構造的結合性とどのような関係にあるかを検討した。これにより、線条体ネットワークと Default mode network との間の結合性が、JTC の強さと逆相関することを明らかにした(図3)。また、構造的結合性解析により、同様の関係が灰白質の構造的結合性(図4)、および白質の構造的結合性(図5)にもみられることを明らかにした。以上により、妄想形成の神経基盤を、機能的・構造的に明らかにすることができた。この結果は現在、論文投稿中である。

図3

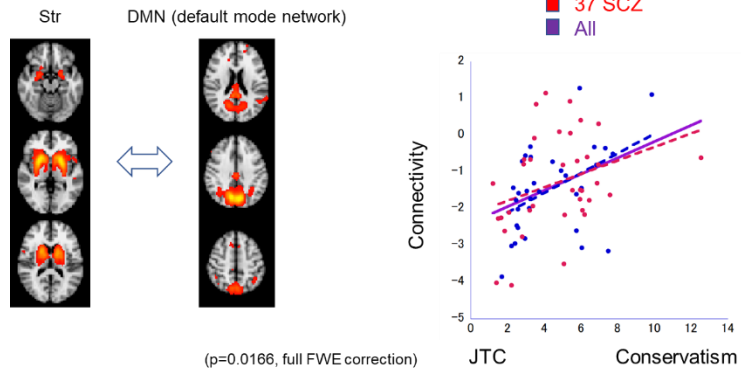


図4

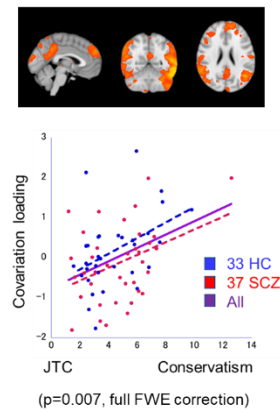
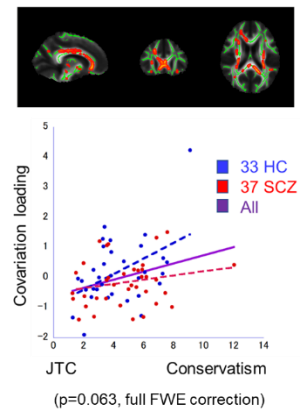
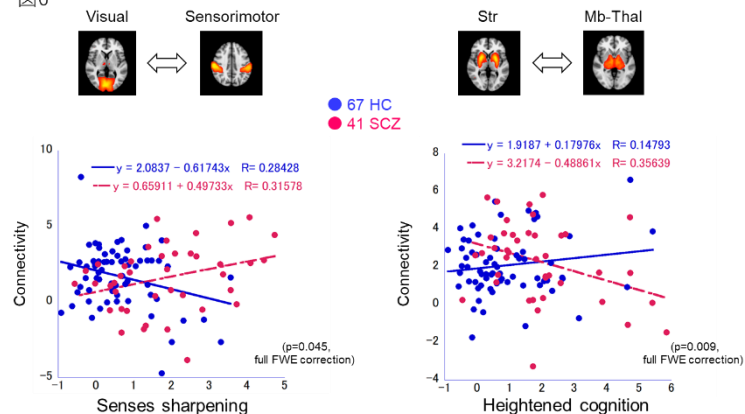


図5



3) 主観的な Salience の強さと機能的ネットワークとの間に Modality specificity があるかを明らかにするため、ASI と安静時機能的結合性との間の関係を、Meta-ICA および Thresholded dual regression によって検討した。これにより、ASI の解釈度のうち、感覚に関連する尺度 (Senses sharpening) の得点と、視覚ネットワークおよび感覚運動ネットワークとの間の関係が、患者

図6



と健常者と異なっていた (図 6 左)。また認知の高まりの尺度 (Heightened cognition) と、線条体ネットワークおよび中脳視床ネットワークの関係が、患者と健常で異なっていた (図 6 右)。以上の結果から、統合失調症の Salience の異常に Modality specificity があることが示された。この結果は現在、投稿準備中である。

4) 視覚弁別の fMRI 課題を実施し、統合失調症患者と健常者では、視覚弁別における meta-d' のパターンが異なること、Confidence を評定している際の機能的結合性が患者と健常者で異なることを明らかにした (Koizumi et al, Neuroimage Clinical, 2020)。

5) NODDI にくわえ、神経炎症の Surrogate marker である Free water imaging (FWI)、T1 強調画像/T2 強調画像比から得られるミエリンマップを用いて、統合失調症の白質病理はミエリンではなく軸索に存在すること、およびそれには神経炎症が関わっていると考えられることを明らかにした。この結果は現在、投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyata J	4. 巻 131
2. 論文標題 Toward Integrated Understanding of Saliency in Psychosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104414
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nbd.2019.03.002	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 Yoshihara Y, Miyata J et al	4. 巻 in press
2. 論文標題 Overlapping but Asymmetrical Relationships Between Schizophrenia and Autism Revealed by Brain Connectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/schbul/sbaa021	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 該当する
1. 著者名 Mori et al,	4. 巻 72
2. 論文標題 Effect of phase-encoding direction on group analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 683-691
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12677	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 Koizumi Ai, Hori Tomoki, Maniscalco Brian, Hayase Makoto, Mishima Ryou, Kawashima Takahiko, Miyata Jun, Aso Toshihiko, Lau Hakwan, Takahashi Hidehiko, Amano Kaoru	4. 巻 27
2. 論文標題 Atypical spatial frequency dependence of visual metacognition among schizophrenia patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 102296 ~ 102296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nicl.2020.102296	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Jun Miyata et al
2. 発表標題 Is jumping to conclusions associated with frequent "jumping" to salience-related functional brain states?
3. 学会等名 Schizophrenia International Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Jun Miyata et al
2. 発表標題 Conservative & hasty decision styles are associated with static & dynamic functional connectivity in healthy & schizophrenia people
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Jun Miyata
2. 発表標題 Integrated salience in psychosis and delusion
3. 学会等名 10th Takeda Schience Foundation Symposium on PharmaSciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Jun Miyata et al.
2. 発表標題 Neural correlates of conservatism and jumping to conclusions biases
3. 学会等名 Schizophrenia International Research Society 2018, Florence, Italy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Miyata et al,
2. 発表標題 Connectivity study of aberrant salience and delusion in schizophrenia
3. 学会等名 International Consortium on Hallucination Research 2018 Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Miyata et al,
2. 発表標題 Is jumping to conclusions associated with frequent "jumping" to salience-related functional brain states?
3. 学会等名 Schizophrenia International Research Society 2019, Orlando, Florida, USA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田 淳
2. 発表標題 Two network model of aberrant salience in schizophrenia
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮田 淳
2. 発表標題 Neural correlates of conservatism and jumping to conclusions biases
3. 学会等名 Schizophrenia International Research Society (国際学会)
4. 発表年 2018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	岡田 知久 (OKADA Tomohisa) (30321607)	京都大学・医学研究科・特定准教授 (14301)	
研究分担者	林 拓也 (HAYASHI Takuya) (50372115)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	小村 豊 (KOMURA Yutaka) (80357029)	京都大学・こころの未来研究センター・教授 (14301)	

	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
連携研究者	酒井 雄希 (SAKAI Yuki) (60714475)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任講師 (24303)	
連携研究者	吉田 正俊 (YOSHIDA Masatoshi) (30370133)	生理学研究所・システム脳科学研究領域・助教 (63905)	
連携研究者	河内山 隆紀 (KOCHIYAMA Takanori) (90380146)	株式会社国際電気通信基礎技術研究所・脳情報通信総合研究所・研究員 (94301)	

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1件

国際研究集会 International Consortium on Hallucination Research 2018	開催年 2018年～2018年
---	--------------------

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
---------	---------