

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 9 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20591393

研究課題名（和文） 統合失調症におけるミラーニューロンシステムの構造・機能解析と早期補助診断への応用

研究課題名（英文） Structural and functional analyses of the mirror neuron system and their application to early diagnosis in schizophrenia

研究代表者

鈴木 道雄（SUZUKI MICHIO）

富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・教授

研究者番号：40236013

研究成果の概要（和文）：

拡散テンソル画像による検討の結果、統合失調症患者では、前頭葉と視床、側頭葉とを連絡する白質線維束の統合が障害されており、その一部が陰性症状の成立に関与することが示唆された。自己と他者の評価課題による機能的磁気共鳴画像（fMRI）により、前頭前野、大脳正中構造、後頭頂小葉などの機能変化が、統合失調症における自己意識の障害に関連することが示唆された。病初期の患者を対象とした構造的 MRI により、前部帯状回の構造変化が統合失調症の顕在発症に関与することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

A diffusion tensor imaging (DTI) study revealed disturbed white matter integrity in bundles connecting the frontal lobe with the thalamus and temporal lobe, a part of which is suggested to implicate the negative symptoms in schizophrenia. A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study using self- and other-evaluation tasks demonstrated functional abnormalities in the prefrontal cortex, cerebral midline structures, and inferior parietal lobule, which provide evidence for neural basis of deficits in self-awareness in schizophrenia. A structural MRI study in patients with early phase of psychosis suggested the implication of the anterior cingulate cortex in manifestation of overt psychosis in schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

応募者らによる構造的磁気共鳴画像

（MRI）を用いた先行研究において、統合失調症に構造的異常が認められ、病態形成に重要と考えられた脳部位は、ミラーニューロン

システム (MNS) を含む社会的認知のネットワーク構成部位とほぼ一致していた。しかしながら、統合失調症における MNS を含むネットワークの構造的・機能的変化についての研究は乏しかった。

2. 研究の目的

本研究は、拡散テンソル画像 diffusion tensor imaging (DTI) と機能的磁気共鳴画像 functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いて、統合失調症患者における MNS を含む社会的認知のネットワークの構造的および機能的変化を明らかにし、統合失調症に特徴的な幻聴や自我障害の背景にあると想定される自己意識の障害の脳内機構や社会性障害の脳内基盤を解明するとともに、統合失調症の早期補助診断法に応用することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は富山大学医学部倫理委員会の承認を得て、対象者全員から文書による同意を得て施行した。

(1) 統合失調症患者 58 名 (男 38 女 20 ; 平均年齢 27.6 ± 6.9 歳) と健常対照者 58 名 (男 38 女 20 ; 平均年齢 26.4 ± 3.1 歳) を対象とした。1.5T の MRI スキャナにより DTI を撮像し、作成した Fractional Anisotropy (FA) map を用いて、SPM2 により全脳の FA 値について両群間で比較した。また統合失調症患者群の FA 値と臨床症状との相関を検討した。

(2) 統合失調症患者 15 名 (男 8 女 7 ; 平均年齢 27.0 ± 5.3 歳) と健常対照者 15 名 (男 8 女 7 ; 27.5 ± 4.3 歳) を対象とした。全員が視力は正常、右利きであった。自己と他者に関する評価課題として、人物の性格、能力、行動の特徴を記した文章をスクリーン上に提示し、自己または他者 (親しい友人) に当てはまるかどうかを判断させ、ボタン押しをさせた。対照課題はスクリーン上に提示した指示通りにボタン押しをさせた。1.5T の MRI スキャナにて echo-planar imaging (EPI) 法により fMRI を撮像し、SPM8 を用いて課題、診断の効果を検討した。統計学的有意水準はボクセルレベル $p < 0.001$ (補正なし)、クラスターレベル $p < 0.05$ (FWE 補正) とした。

(3) At Risk Mental State (ARMS) 患者 14 名 (男 10 女 4 ; 平均年齢 18.9 ± 1.4 歳)、発症後 1 年以内の初回エピソード統合失調症患者 (FES) 34 名 (男 20 女 14 ; 24.7 ± 5.5

歳)、健常者 51 名 (男 30 女 21 ; 23.9 ± 1.8 歳) を対象とした。1.5T の MRI スキャナにより 3 次元 T1 強調画像を撮像し、SPM8 を用いて、DARTEL による前処理の後、voxel-based morphometry (VBM) により灰白質体積の比較を行った。Cluster ごとに Non-Stationary Cluster Extent Correction を用いて検討し、統計学的有意水準は $p < 0.05$ (FWE 補正) とした。また、有意差の見られた cluster の peak coordinate における灰白質体積を比較した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症患者群では、健常対照者群と比較して、右視床、左上縦束、右上縦束、左鈎状束、脳梁膝、右下縦束/下後頭前頭束の FA 値の有意な低下を認めた。また思考の貧困、意欲・発動性の欠如の得点と脳梁膝部の FA の間に負の相関を認めた。本研究により、統合失調症患者では複数の神経線維束において FA 値の低下が認められることが明らかとなった。また陰性症状の成立に、左右の前頭葉を連結する白質線維束の異常が関与することが示唆された。

(2) 自己評価課題および他者評価課題により、統合失調症患者群および健常者群のいずれにおいても、いわゆる社会脳を構成すると考えられる内側前頭前野、下前頭回、上側頭溝領域、頭頂葉後部などを含む脳領域が賦活された。健常者群では、自己評価課題における左側の後部帯状回と海馬傍回の賦活が、他者評価課題におけるより有意に高かったが、患者群では課題間の差はなかった。また自己評価課題における右側の上前頭回と縁状回の賦活が、患者群において健常者群より有意に高かった。これらの所見は統合失調症における自己意識の障害の神経基盤に関係するかもしれない。

(3) FES では、健常者に比較して、左前部帯状回灰白質の有意な減少が認められた。ARMS と FES、ARMS と健常者の比較では有意差を認めなかった。左前部帯状回 cluster の peak coordinate における灰白質体積については、FES では健常者より有意に低下していたが、ARMS と FES、ARMS と健常者の比較では有意差を認めなかった。なお、ARMS のうち現在までに顕在発症が確認されている例では、左前部帯状回の灰白質体積が FES の平均値近くに分布していた。これらの所見から、ARMS における前部帯状回の形態変化が、後の精神病エピソードの顕在発症と関連することが示唆される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 23 件)

- 1) Nakamura K., Kawasaki Y., Takahashi T., Furuichi A., Noguchi K., Seto H., Suzuki M.: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press) 査読有
- 2) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011. 査読有
- 3) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011. 査読有
- 4) Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011. 査読有
- 5) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 高柳陽一郎: 統合失調症における脳の構造画像マーカー. *精神科*, 18: 506-512, 2011. 査読無
- 6) 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. *日本生物学的精神医学会誌*, 22: 15-20, 2011. 査読無
- 7) 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏の MRI 研究. *最新精神医学*, 16: 269-273, 2011. 査読無
- 8) Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Tanino R., Nakamura K., Kawasaki Y., Seto H., Kurachi M.: A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 119: 65-74, 2010. 査読有
- 9) Takayanagi Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Takahashi T., Orikabe L., Toyoda E., Mozue

- Y., Sato Y., Itokawa I., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., Matsushita M., Suzuki M.: Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34: 10-17, 2010. 査読有
- 10) Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Masuda N., Mozue Y., Nakamura K., Kawasaki Y., Itokawa M., Sato Y., Yamasue H., Kasai K., Okazaki Y., Suzuki M.: Volume reduction and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 121: 55-65, 2010. 査読有
- 11) 鈴木道雄: 統合失調症の脳形態変化とその臨床的意義. *神経心理学*, 26: 189-195, 2010. 査読無
- 12) 鈴木道雄, 高橋 努: 統合失調症前駆期および初回エピソードにおける脳構造画像所見の特徴. *臨床精神薬理*, 13: 13-21, 2010. 査読無
- 13) 鈴木道雄: 統合失調症における脳構造画像診断の臨床的意義. *精神誌* 111: 1159-1164, 2009. 査読無
- 14) 川崎康弘, 中村主計, 鈴木道雄: 統合失調症の脳イメージング (特集 精神疾患の脳イメージング). *精神科*, 14: 89-96, 2009. 査読無
- 15) 鈴木道雄: 統合失調症の発症脆弱性. *医学のあゆみ* 231: 1028-1032, 2009. 査読無

[学会発表] (計 25 件)

- 1) Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., and Nakamura K.: Structural MRI-based classification of individual patients with schizophrenia: possible contributions to clinical diagnosis. In *Symposium: Neuroimaging: The Portrait of Schizophrenia. The 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research*, 2011, 2, 12, Seoul. (invited lecture)
- 2) 中村主計, 高橋 努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症患者および at risk mental state (ARMS) の MRI による灰白質変化の検討. 第 33 回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- 3) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 2011, 5, 21, 東

- 京。(招待講演)
- 4) Kawasaki Y., Furuichi A., Nakamura K., Suzuki M.: Diminished limbic activation associated with face perception in patients with schizophrenia, 18th European Congress of Psychiatry, 2010, 3, 2, Munich
 - 5) Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Nakamura K.: Structural MRI-based classification of patients with first-episode schizophrenia and healthy subjects. 7th international conference on early psychosis, 2010, 11, 29-12,1, Amsterdam.
 - 6) 古市厚志, 川崎康弘, 中村主計, 高橋 努, 谷野亮一郎, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄: 統合失調症患者における自己と他者の評価の神経機構. 第 32 回日本生物学的精神医学会, 2010, 10, 7-9, 北九州.
 - 7) 中村主計, 高橋 努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症患者の MRI による灰白質、白質変化の検討. 第 14 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2010, 12, 11-12, 東京.
 - 8) 鈴木道雄: 教育講演: 統合失調症の早期介入と脳画像診断. 第 38 回日本精神科病院協会精神医学会, 2010, 11, 12, 富山. (招待講演)
 - 9) 高柳陽一郎, 高橋 努, 増田尚久, 川崎康弘, 中村主計, 織壁里名, 茂末諭理子, 糸川昌成, 岡崎祐士, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症における眼窩前頭皮質の形態研究. 第 5 回日本統合失調症学会, 2010, 3, 26-27, 福岡.
 - 10) Kawasaki Y., Furuichi A., Nakamura K., Suzuki M.: A functional MRI study of emotion processing in patients with schizophrenia. Cognition Satellite Meeting ICOSR, 2009, 3, 27-28, San Diego.
 - 11) Kawasaki Y., Furuichi A., Nakamura K., Suzuki M.: A functional MRI study of face perception in patients with Schizophrenia. 9th World Congress of Biological Psychiatry, 2009, 6, 28, - 7, 2, Paris.
 - 12) 古市厚志, 川崎康弘, 中村主計, 高橋努, 谷野亮一郎, 鈴木道雄: 統合失調症患者の顔認知に関する fMRI を用いた検討. 第 4 回日本統合失調症学会, 2009, 1, 30-31, 大阪.
 - 13) 中村主計, 川崎康弘, 高橋努, 古市厚志, 谷野亮一郎, 鈴木道雄: 拡散テンソル画像による統合失調症患者の白質の FA 変化についての検討. 第 4 回日本統合失調症学会, 2009, 1, 30-31, 大阪.
 - 14) 中村主計, 川崎康弘, 高橋努, 古市厚志, 谷野亮一郎, 鈴木道雄: 統合失調症患者の白質の FA と臨床症状の関連の検討. 第 31 回日本生物学的精神医学会, 2009,

4, 25, 京都.

- 15) 鈴木道雄: 教育講演: 統合失調症における脳構造画像診断の臨床的意義. 第 105 回日本精神神経学会学術総会, 2009, 8, 21, 神戸. (招待講演)

[図書] (計 7 件)

- 1) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計: 構造 MRI 画像を用いた統合失調症の診断法. 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法. 三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 7-17, 新興医学出版社, 東京, 2012.
- 2) 川崎康弘, 鈴木道雄: 頭部 MRI 画像における形態異常の簡便な評価法. 三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 18-25, 新興医学出版社, 東京, 2012.
- 3) 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生: MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. 三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 126-136, 新興医学出版社, 東京, 2012.
- 4) 鈴木道雄: 背外側前頭前皮質と統合失調症. 「専門医のための精神科臨床リユミエール 16. 脳科学エッセンシャルー精神疾患の生物学的理解のために」神庭重信, 加藤忠史編, 56-58, 中山書店, 東京, 2010.
- 5) 鈴木道雄: 精神疾患における前頭葉の構造と機能ー統合失調症. 「専門医のための精神科臨床リユミエール 21. 前頭葉でわかる精神疾患の臨床」福田正人, 鹿島晴雄編, 101-111, 中山書店, 東京, 2010.
- 6) 川崎康弘, 鈴木道雄: 認知機能をどう捉え, 評価するのか A. 検査法 V. 画像. 「精神疾患と認知機能」精神疾患と認知機能研究会編, 116-122, 新興医学出版, 東京, 2009.
- 7) 鈴木道雄: 脳画像からみた統合失調症の頭在発症防御機構. 「レジリアンスー現代精神医学の新しいパラダイムー」加藤敏, 八木剛平編, 165-185, 金原出版, 東京, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 道雄 (SUZUKI MICHIO)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授
研究者番号: 40236013

(2) 研究分担者

川崎 康弘 (KAWASKI YASUHIRO)

富山大学・附属病院・講師
研究者番号：80242519
住吉 太幹 (SUMIYOSHI TOMIKI)
富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・
准教授
研究者番号：80286062
中村 主計 (NAKAMURA KAZUE)
富山大学・附属病院・助教
研究者番号：00447658
倉知 正佳 (KURACHI MASAYOSHI)
富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・
名誉教授
研究者番号：80019603