

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591401

研究課題名（和文）統合失調症の社会的認知障害の神経基盤：高磁場 MRI による構造・機能的神経画像研究

研究課題名（英文）Neural basis of social cognitive impairments in schizophrenia: neuroimaging studies using structural and functional MRI

研究代表者

村井 俊哉（MURAI TOSHIYA）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30335286

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者の社会生活上の困難に関与する主要な因子として、社会認知の障害が注目されている。本研究では構造的・機能的 MRI 画像を用いて、統合失調症の社会認知の神経基盤についての検討を行った。統合失調症群において、各種社会認知課題成績と関連して、前頭葉・側頭・頭頂皮質諸領域の構造・機能異常、ならびに大脳白質の構造異常が見いだされた。本研究の結果は、統合失調症の有効なリハビリテーション技法を考える上でも示唆に富むものである。

研究成果の概要（英文）：

Impaired social cognition in schizophrenia is considered as the core contributor in the poor psychosocial functioning of schizophrenia patients. Using structural and functional MRI, we investigated neural bases of social cognitive impairments in schizophrenia. As results, morphological and functional abnormalities in frontal, temporal, and parietal cortices as well as white matter abnormalities were found to be associated with various facets of social cognitive impairments in schizophrenia. These results give us an insight into optimal cognitive rehabilitation 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	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：神経心理学、画像診断学

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症では、表情など社会的刺激の認知に問題が認められるとの研究結果が相次いでおり、統合失調症の実生活場面での社会的機能と関連するのは、狭義の認知障害以上に、社会認知の障害ではないかと考えられている。一方、最近の認知神経科学の研究から

は、個体の生存には記憶・注意・視覚認知などの狭い意味での認知能力以外に、社会認知と呼ばれる能力が重要であることが注目されている。社会認知能力とは、たとえば対人場面で他者の表情や意図などを適切に読み取って、その場にふさわしい行動をとれるような能力のことを指すが、このような認知能

力は独自の神経ネットワークを基盤（社会脳“social brain”）として成立していることが次第に明らかにされてきている。しかし、統合失調症の社会認知障害の神経基盤については、それが、社会脳と総称される領域の病理と関連するののかという点も含め、本研究開始当初はほとんど未解明の状態であった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症患者の社会認知障害を I.神経生物学的水準、II.認知心理学的水準、III.行動学的水準の 3 つの水準にわけて検討し、それらの相互の関連を明らかにすることにある。神経生物学的水準の評価に関しては、MRI による各種神経画像法を組み合わせ、機能的・構造的異常の包括的評価を目標とした。社会認知の評価には、実験心理学的課題と質問紙法などを組み合わせ、多彩の認知機能の複合体である社会認知の包括的評価を行った。

## 3. 研究の方法

以下の研究は、それぞれの研究で必要とされる被験者数に応じて、20 名-100 名の成人統合失調症患者、および健康被験者を対象に実施した。

(1) 脳内各部位の構造評価のために、構造的 MRI 画像 (T1-MPRAGE 画像) 撮像を行った。これら両群の画像所見の比較により統合失調症における脳構造異常を探索した。また、社会認知と関連すると考えられる、①前頭葉機能と関連する社会行動変化、②失感情症 (alexithymia) 傾向、③自閉症傾向について、質問紙法によって評価した。その上で、それぞれの質問紙法の評価得点と、統合失調症における脳構造異常との関連を解析した。

(2) 社会的認知に関与するさまざまな脳部位間をつなぐ白質の病態の評価のため、拡散テンソル画像撮像を行った。統合失調症群における局所の白質病理 (Fractional Anisotropy の低下) と、社会認知課題成績の関連を解析した。

(3) 社会認知を評価する課題のひとつである『Moving Shape Task』（幾何学図形の運動に心的状態を読み取る課題）を用いて機能的 MRI を実施、加えて同一被験者で構造 MRI、拡散テンソル画像を撮像し、統合失調症の社会認知に関連する構造・機能異常の相互関連を解析した。

(4) 上記に加えて、統合失調症の脳構造についての基礎的解析として、①統合失調症の皮質・白質体積と頭蓋内体積の関連、②皮質厚と年齢の関連、③統合失調症における白質病

理と皮質病理の関連、④統合失調症の白質構造の左右半球非対称性について検討を行った。

## 4. 研究成果

(1) 統合失調症患者群では前頭側頭葉を中心に広汎な領域で灰白質体積の減少が認められた。このうち①背外側前頭前皮質体積減少は、実生活場面での遂行機能障害との関連 (Kawada et al., 2009)、②左縁上回体積は alexithymia との関連 (Kubota et al., 2011)、③左上側頭溝領域は自閉症傾向との関連が示された (Sasamoto et al., in press)。

(2) 統合失調症患者群では、深部白質の広汎な領域に Fractional Anisotropy の低下が認められたが、このうち一部の領域で顔写真からの情動ラベリング課題成績が白質病理の程度と関連した (Miyata et al., 2010)。

(3) また、前頭前皮質において『Moving Shape Task』と関連する神経活動の異常が認められたが、この神経活動は近傍の大脳白質の病理と関連していた (Koelkebeck et al., submitted)。

(4) 上記の結果に加えて、①大脳白質体積と頭蓋内体積の関連は、統合失調症患者群と健康被験者群で異なること (Ueda et al., 2010)、②年齢依存性の大脳皮質厚の低下は、統合失調症患者群と健康被験者群で基本的には異なること (Kubota et al., 2011)、③統合失調症の白質病理と皮質病理は特定のパターンで相互に関連すること (Miyata et al., 2009)、④統合失調症群、健康被験者群とも、白質微細構造には左右半球非対称性が存在するが、一部の領域においてそのパターンは両群で異なることが示された (Miyata et al., in press)。

上記の成果を総括すると、以下のように結論することができる。(1) 統合失調症の脳構造・機能は、大脳皮質・白質に広く分布している。(2) 統合失調症患者群では、社会認知として総称されるさまざまな認知機能が広く障害されている。(3) 脳構造・機能異常と社会認知障害は単純ではなく、社会認知のドメインごとに、その基盤となる脳構造・機能異常の局在には異なる部分がある。(4) 統合失調症の脳構造には、いくつかの特徴的パターンが存在し、社会認知障害の神経基盤を考える上でも、これらの脳構造の特性を考慮に入れた解析が必要である。

統合失調症の包括的治療戦略について、薬物療法と同程度に心理社会的アプローチの重要性が指摘されるようになってきている。後者のアプローチの中で近年特に注目されてい

るのが、社会認知障害に焦点を当てた認知リハビリテーション・プログラムである。本研究の結果は、統合失調症の社会認知障害の多様性を示唆しており、またその多様性の神経生物学的基盤を提示している。すなわち、認知リハビリテーション・プログラムの実施に際しては、個別の患者の認知特性を詳細に評価し、その特性を考慮に入れた個別化されたプログラムが提供されることが必要であることを示唆している。

#### 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 8 件 全て査読有り)

- ① Sasamoto A, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Social impairment in schizophrenia revealed by Autistic Quotient correlated with gray matter reduction. *Social Neuroscience*. in press.
- ② Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T. Abnormal asymmetry of white matter integrity in schizophrenia revealed by voxelwise diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping*. in press.
- ③ Kubota M, Miyata J, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Alexithymia and regional gray matter alterations in schizophrenia. *Neuroscience Research*. in press.
- ④ Kubota M, Miyata J, Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, and Murai T. Age-related cortical thinning in schizophrenia. Age-related cortical thinning in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 125:21-9, 2011.
- ⑤ Ueda K, Fujiwara H, Miyata J, Hirao K, Saze T, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Investigating association of brain volumes with intracranial capacity in schizophrenia. *Neuroimage* 49: 2503-8, 2010.
- ⑥ Miyata J, Yamada M, Namiki C, Hirao K, Saze T, Fujiwara H, Shimizu M, Kawada R, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Reduced white matter integrity as a neural correlate of social cognition deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 119:232-9, 2010.
- ⑦ Miyata J, Hirao K, Namiki C, Fujiwara H, Shimizu M, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Reduced white matter integrity correlated with cortico-subcortical gray matter deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 111:78-85, 2009.
- ⑧ Kawada R, Yoshizumi M, Hirao K, Fujiwara H, Miyata J, Shimizu M, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Brain volume and dysexecutive behavior in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1255-60, 2009.

[学会発表] (計 8 件)

- ① Miyata J, Sasamoto A, Koelkebeck K, Kawada R, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. Abnormal white matter asymmetry in schizophrenia demonstrated by tract-based spatial statistics. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Barcelona, Spain, June 6-10, 2010.
- ② Miyata J, Hirao K, Yamada M, Namiki C, Fujiwara H, Shimizu M, Fukuyama H, Sawamoto N, Hayashi T, Murai T. Regional white matter integrity reductions correlate with cortico-subcortical gray matter reductions and social cognition ability in schizophrenia. 15th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, San Francisco, California, June 18-23, 2009.
- ③ Koelkebeck K, Hirao K, Saze T, Miyata J, Kawada R, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Murai T. Investigation of theory of mind abilities combining functional magnetic resonance imaging (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI) in a Japanese sample of schizophrenia patients. 1st Schizophrenia International Research Society Conference, Venice, June 21-25, 2008.
- ④ Shimizu M, Fujiwara H, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Midline and medial thalamic structures in patients with

schizophrenia: an MRI study. 1st Schizophrenia International Research Society Conference, Venice, June 21-25, 2008.

- ⑤ Hirao K, Miyata J, Namiki C, Yamada M, Murai T. Affective mentalizing and frontotemporal pathology in schizophrenia. 9th International Congress, Montreal, July 25-28, 2008.
- ⑥ Kawada R, Yoshizumi M, Hirao K, Fujiwara H, Miyata J, Shimizu M, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Brain volume and frontal systems behavior in schizophrenia. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, Toyama, September 11-13, 2008.
- ⑦ Fujiwara H, Shimizu M, Hirao K, Miyata J, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Female specific anterior cingulate abnormalities and empathic disabilities in schizophrenia. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, Toyama, September 11-13, 2008.
- ⑧ Saze T, Hirao K, Miyata J, Fujiwara H, Shimizu M, Namiki C, Sawamoto N, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Abnormal Gyrfication and Brain Volume Reduction in Schizophrenia. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, Toyama, September 11-13, 2008.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村井 俊哉 (MURAI TOSHIYA)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号：30335286

### (2) 研究分担者

福山 秀直 (FUKUYAMA HIDENAO)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号：90181297  
澤本 伸克 (SAWAMOTO NOBUKATSU)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号：90397547  
並木 千尋 (NAMIKI CHIHIRO)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号：40432380  
(H20-H21)