

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890119

研究課題名（和文）マルチモーダルMRIによる統合失調症のconnectivity異常の解明

研究課題名（英文）Abnormal connectivity in schizophrenia revealed by multi-modal MRI

研究代表者 宮田 淳 (MIYATA JUN)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：90549099

研究成果の概要（和文）：本研究では統合失調症患者の脳における connectivity（線維連絡）の異常を、構造的MRI画像と拡散テンソル画像（DTI）という異なるタイプのMRI画像手法を用いて検証した。灰白質の構造的解析では、統合失調症と健常者における皮質厚と年齢との関係を明らかにした。DTIを用いた白質の画像解析では、健常者においてみられる白質の非対称性が患者の特定脳領域で減少している、あるいは過剰になっていることを明らかにし、それが統合失調症の特定の症状の神経基盤であることを示した。

研究成果の概要（英文）：Abnormal connectivity in schizophrenia was investigated by means of the structural MRI and diffusion tensor imaging (DTI). In the analysis of gray matter using structural MRI, the association between cortical thickness and age in healthy people and schizophrenia was revealed. In the DTI analysis for white matter, normal cerebral white matter asymmetry was revealed to be reduced or exaggerated in schizophrenia. This abnormal asymmetry was also revealed to be the neural correlate of certain symptoms of schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010年度	950,000	285,000	1,235,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬系

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：統合失調症、MRI、拡散テンソル画像、connectivity

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者の脳では健常者と比較して、前頭前野、上側頭回、扁桃核、海馬、視床などを含む様々な皮質・皮質下領域において局所の灰白質の体積が減少していることが知られるようになった。一方、拡散テンソル画像（DTI）を用いた研究により、統合失調症患者の前頭葉白質・脳梁などを含む様々な領

域において白質線維の統合性の低下が示され、このような知見から、灰白質とそれを結ぶ白質線維からなるネットワークにおける connectivity（線維連絡）の異常が統合失調症の様々な病態を引き起こしていると考えられている。

一方統合失調症では様々な認知機能の障害があることが示されているが、脳画像を用いて統合失調症の認知機能障害の神経基盤を

探る研究の多くは、構造的あるいは機能的 MRI などの単一の画像モダリティを用いたものであった。しかし統合失調症における connectivity の異常の全体像を明らかにしていくためには、DTI を中心として複数のモダリティの画像を統合的に用いることが必要であり、それによりどの神経ネットワークに灰白質・白質の異常が存在し、またそれらが相互にどのような関係にあるのかを明らかにしていくことが可能となる。そしてそのような connectivity の異常がいかなる認知機能異常、症状、社会的機能の障害、そして疾患に対する脆弱性と関連しているのかについて検討していく方策が極めて重要となる。

## 2. 研究の目的

本研究では 81 方向の拡散強調傾斜磁場を用いた DTI 画像を使用し、統合失調症の白質領域の微細構造異常を精密に検討する。また構造的 MRI 画像を用いて、統合失調症の皮質の異常を厚さ、体積、脳回・脳溝の形態など複数の側面から全脳レベルで検討するとともに、皮質下の灰白質についての形態異常測定を行う。そのうえで灰白質・白質の異常の関連性を精緻に検討する。またこのような構造的異常と認知課題成績、精神病理、社会機能との相互関連を検討する。統合失調症の第一度近親者についても同様の手法を用いて並行して検討を行い、connectivity の異常の観点から統合失調症の脆弱性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

[対象] 統合失調症患者、その第一度近親者、健常被験者それぞれ 30 名程度を対象とする。

[MRI 撮像] T1 強調 3D 画像、高解像度 T2 強調画像、及び拡散テンソル画像の撮像を行う。拡散テンソル画像は、81 方向の拡散強調傾斜磁場 (motion probing gradient: MPG) を使用し、従来より高い精度での拡散テンソル解析を行う。

[方法：臨床評価及び認知検査] 患者の臨床評価には陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)、クオリティ・オブ・ライフ評価尺度などを施行する。第 1 度近親者と健常者に対しては、Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) を施行し、統合失調症の素因と関連する人格傾向を把握する。全被験者に対して、前頭葉機能異常を生活場面の中で測定する Frontal Systems Behavior Scale、共感能力を評価する Interpersonal Reactivity Index (IRI) などを行う。

[解析方法] 灰白質の構造的解析では画像解析ソフト FreeSurfer を用いて皮質の厚さと、脳回・脳溝の曲面の曲率とを全脳にわたり測定し、患者、第一度近親者、健常被験者との間で群間比較を行う。

DTI データは画像解析ソフト FSL を用いて解析する。白質異常の指標となる DTI 指標を算出し、tract-based spatial statistics (TBSS) と呼ばれる手法を用いて、患者、近親者、健常者間で上記 DTI 指標に違いがあるかを全脳的に検討する。またトラクトグラフィと呼ばれる手法を用いて、白質線維を 3 次元的に再構成し、特定の白質領域に関心を絞った検討を行う。

灰白質・白質間の関連性の解析では、FreeSurfer と FSL を用いて特定の皮質・皮質下の構造間でトラクトグラフィを行い、白質繊維の体積或いは拡散テンソル指標の異常を検討する。また TBSS 及び FreeSurfer で灰白質の異常と白質異常との相関を検索する。また機能・構造間の関連を検討するため、上述の過程で明らかとなった構造的異常と各種認知機能検査、質問紙、臨床評価尺度との相関の有無を検討する。

#### 4. 研究成果

FreeSurfer を用いた皮質厚の検討では、統合失調症患者において全脳における皮質厚の低下をみとめ、また前頭前野および側頭葉を含む局所皮質においても皮質厚の低下を認めた。特筆すべきことに、皮質厚と年齢との関係は健常者、患者いずれにおいても同様であった。本研究に参加した患者は主に慢性期の患者であり、この結果は、統合失調症に見られる皮質厚の低下は全病期を通して進行するものではないことを示し、発病時期周辺の比較的限局した時期に起こる可能性が示唆された。

一方 TBSS を用いた白質異常の検討では、健常者と統合失調症患者において、白質の DTI 指標の左右非対称性を全脳的に検討した。その結果、健常者、患者いずれにおいても全体としては類似の非対称性パターンが検出された。しかし局所的に見ると、統合失調症では外包と呼ばれる白質線維において、健常者に比べて非対称性が強調されており、また内包後脚において健常者に比べて非対称性が減少していた。重要なことに、外包における非対称性の異常は、陰性症状と呼ばれる統合失調症の情緒的反応性の低下の程度と関連していた。外包を通る白質線維は眼窩前頭皮質へと投射しており、眼窩前頭皮質は情動情報処理に関わっていることから、このような非対称性の異常が統合失調症の病因に関与していることが示唆された。

TBSS およびトラクトグラフィを用いた灰白質、白質異常の相関の検討については現在結果をまとめる作業に入っており、学術誌において順次報告予定である。また、第一度近親者を対象とした統合失調症脆弱性の研究については、2 年間のうちでは十分な数の被験者が集まらなかった。これについては今後も引き続き研究を継続する予定である。

#### 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 2 件)

1) Miyata J., Sasamoto A, Koelkebeck K, Hirao K, Ueda K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Abnormal asymmetry of white matter integrity in schizophrenia revealed by voxelwise diffusion tensor imaging. Hum Brain Mapp in press. 査読有り

2) Kubota M, Miyata J., Yoshida H, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Murai T. 2011. Age-related cortical thinning in schizophrenia. Schizophrenia research 125:21-29. 査読有り

[学会発表] (計 1 件)

笹本 彰彦, 宮田 淳, 久保田 学, 川田 良作, 藤本 心祐, 田中 祐輔, 澤本 伸克, 福山 秀直, 高橋 英彦, 村井 俊哉。統合失調症患者における白質統合性の低下と灰白質体積および厚さとの相関について。第 6 回日本統合失調症学会 平成 23 年 7 月 18-19 日、札幌にて発表予定

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮田 淳 (MIYATA JUN)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90549099