

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591706

研究課題名(和文) 自己組織化マップを応用した新規脳画像解析により統合失調症異種性の神経基盤に挑む

研究課題名(英文) Exploring neural substrates of heterogeneity of schizophrenia with a data-driven approach

研究代表者

杉原 玄一 (Sugihara, Genichi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70402261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症はさまざまな異なる病態メカニズムを背景に持つ精神疾患である。すなわち、統合失調症には異種性がある。しかし、これまでの研究の多くでは同疾患は均一な群と扱われており、その異種性にはほとんど注意が払われてこなかった。本研究では、自己組織化マップと非階層型クラスタリング手法を用い、疾患分類などの情報なしに純粋に脳画像データ(皮質厚)情報のみで統合失調症患者群の中に異種なクラスタを見いだすことに成功した。抗精神病薬内服量や臨床症状に特徴を持つクラスタも検出された。本研究の結果は、統合失調症は表現型が同じであっても、その病態に異種性を持つことを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Schizophrenia is a syndrome with multiple etiologies and symptoms, that is, heterogeneous. Although recent neuroimaging studies have revealed alterations of brain structure and function in the disorder, the majorities of the studies have not paid attention to the heterogeneity of schizophrenia. We explored neural substrates of the heterogeneity with a neuroimaging data-driven approach, i.e., the self-organizing map analysis. With this approach using data of patterns of cortical thickness, we identified several clusters in schizophrenia patients. In addition, some clusters were linked to clinical characteristics, such as medication and symptoms. Our findings suggest that the approach using the self-organizing map enables us to address the heterogeneity of schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 脳画像解析

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の病態には、遺伝要因、環境要因、及びそれらの相互作用が関与する。その病態は均一ではなく、同疾患はさまざまな異なる病態メカニズムを背景に持ちうる。すなわち、統合失調症には異種性がある。しかし、これまでの研究の多くでは同疾患は均一な群と扱われており、その異種性にはほとんど注意が払われてこなかった。統合失調症の神経基盤を探索するため、これまで多くの脳画像研究がなされたが、その結果は一致しないものが多い。これには、統合失調症として1つの群とされる表現型はそもそも異種的構成要素から成り立っていること(統合失調症の異種性)が関与している可能性がある。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では疾患等の情報を用いず、脳画像データのみで統合失調症の異種性を明らかにできるか試みた。ここで我々は自己組織化マップ解析を用いた。自己組織化マップはニューラルネットワークのアルゴリズムの1つで、高次元データを2次元平面上へ非線形写像するデータ解析方法である。本研究では、自己組織化マップの利点である膨大なデータを持つ隠れた特性を見いだす特徴を生かし、脳構造の異常から統合失調症の異種性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究には統合失調症患者 108 名と、年齢および性別をマッチさせた 121 名が参加した。統合失調症患者は DSM-IV-TR に基づき診断され、臨床症状は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) により評価された(2名を除く)。PANSS スコアは van der Gaag らの 5 要因モデルにより算出した。また、罹病期間、研究参加時の抗精神病薬内服量の情報も得た。これらの患者群および健常対照群に対し、3T-MRI により脳構造画像を撮像し、以下の解析を行った。

1. MRI データは FreeSurfer を用いて処理した。左右大脳半球全てを計 68 領域に分割し(図 1)、得られた各脳領域の平均皮質厚から年齢、性別の影響を除外した値を Stata 13 により算出した。

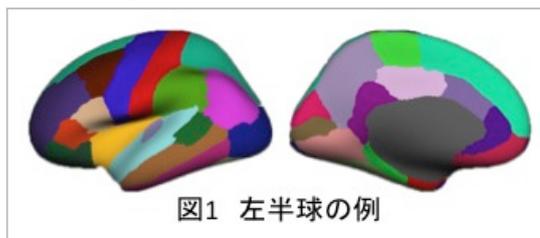


図1 左半球の例

2. 得られた皮質厚の情報を、自己組織化マップおよびk平均法によりクラスタに分割した。ここでの解析は共同研究者大石が開発したソフトウェアで行った。

3. 以上で得られた各クラスタの特徴を以

下について評価した：患者健常者比、年齢、性別、PANSS のサブスケール、抗精神病薬内服量(ハロペリドール換算)、罹病期間、および、皮質厚。ここでの解析は SPSS 21 および FreeSurfer で行った。

4. 研究成果

被験者の特徴を表 1 に示す。推定(病前)IQ は健常者群で有意に高かった。

表1 被験者の特徴

	統合失調症	健常者	P 値
被験者数(男/女)	108 (54/54)	121 (49/72)	0.095 (性差)
年齢	37.4 (±9.4)	35.4 (±9.0)	0.11
利き手(右/左)	101/7	117/4	0.21
推定(病前)IQ	103 (±10.1)	110 (±8.3)	<0.001
PANSS*			
Positive	11.4 (±4.6)		
Negative	17.7 (±6.3)		
Disorganization	9.3 (±3.1)		
Emotional distress	8.4 (±3.0)		
Excitement	5.8 (±2.0)		
罹病期間(年)	12.2 (±8.7)		
薬物療法 (HP 換算・1日量)	11.6 (±8.6)		

まず、統合失調症群、健常対照群の皮質厚のデータをもとに、自己組織化マップおよびk平均法を用いてクラスタに分類した(図2)。

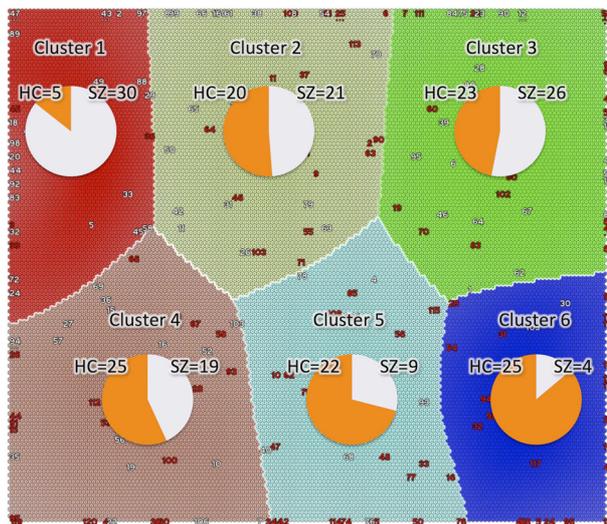
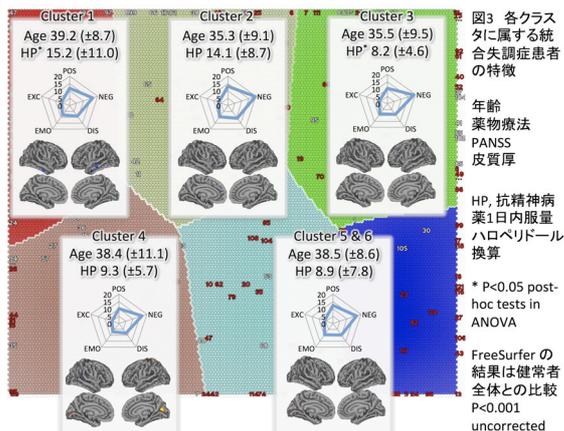


図2 自己組織化マップおよびk平均法によるクラスタ分類  
マップ内の数字は各個人を表す(赤、健常者;白、統合失調患者)

結果、患者と健常者を高精度に分離することは不可能であった。これは統合失調症と健常者ともに脳画像所見で重複が存在するというこれまでの脳画像研究の結果と一致する。一方、Cluster 1 では患者が含まれる割合が有意に高く、Cluster 5 および 6 ではその割合が有意に低かった。すなわち、Cluster 1 に属する患者は統合失調症の脳構造の特徴を強く持つ群で、Cluster 5 および 6 に属する患者は健常者のそれに近い特徴を持つことが示唆された。

次いで、各クラスタに分類された統合失調症の臨床症状および皮質厚の特徴を調査した(図3)。Cluster 5 と 6 に属する患者数が少ないため、統計学的検出力を上げる目的で Cluster 5 と 6 は1つのクラスタにまとめ解析した。年齢、性別、推定病前IQ、罹病期間にクラスタの効果は認めなかったが、抗精神病薬内服量は Cluster 1 の患者は3の患者よりも多く、また、Cluster 4 の患者は2の患者に比

べ PANSS の Emotional distress のスコアが低い傾向があった。しかし、各クラスタに属する患者は概して似たような臨床的特徴を持つと言える。健常者全体との比較から、皮質厚は Cluster 1 の患者は側頭葉で減少、Cluster 2 では左前頭葉内側・左上前頭回で減少、Cluster 3 では右上前頭回で減少、左上前頭回/右後中心回で増加、Cluster 4 では左側頭葉で減少、後頭葉で増加、Cluster 5 では減少した領域はなく、後頭葉で増加する、という異なるパターンを示した。なお、健常者群では年齢、性別に有意なクラスタの効果は認めなかった。



本研究の結果は、統合失調症は表現型が同じであっても、その病態に異種性を持つという仮説を支持していると考えられる。今後さらに大きなサンプルサイズ、多施設での検証を要する。

##### 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 9 件)

Sugihara G, Takei N. Renaming schizophrenia coupled with proper public education is an optimal way to overcome stigma. *Psychol Med*. 2013;43(7):1557-8.

Fujino J, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Kubota M, Sasamoto A, Fujiwara H, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:117-123

Tei S, Becker C, Kawada R, Fujino J, Jankowski KF, Sugihara G, Murai T, Takahashi H. Can we predict burnout severity from empathy-related brain activity? *Transl Psychiatry*. 2014 Jun 3;4:e393

Tsurumi K, Kawada R, Yokoyama N, Sugihara G, Sawamoto N, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Insular activation during reward anticipation reflects duration of illness in abstinent pathological gamblers. *Front Psychol*. 2014;5:1013.

Hirose K, Miyata J, Sugihara G, Kubota M,

Sasamoto A, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Fiber tract associated with autistic traits in healthy adults. *J Psychiatr Res* 2014 Sep 18. pii: S0022-3956(14)00267-2.

Ubukata S, Tanemura R, Yoshizumi M, Sugihara G, Murai T, Ueda K. Social cognition and its relationship to functional outcomes in patients with sustained acquired brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2061-8. doi: 10.2147/NDT.S68156. eCollection 2014.

Ashizuka A, Mima T, Sawamoto N, Aso T, Oishi N, Sugihara G, Kawada R, Takahashi H, Murai T, Fukuyama H. Functional relevance of the precuneus in verbal politeness. *Neurosci Res*. 2014 Nov 4. pii: S0168-0102(14)00232-6. doi: 10.1016/j.neures.2014.10.009.

Fujino J, Yamasaki N, Miyata J, Sasaki H, Matsukawa N, Takemura A, Tei S, Sugihara G, Aso T, Fukuyama H, Takahashi H, Inoue K, Murai T. Anterior cingulate volume predicts response to cognitive behavioral therapy in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;174C:397-399. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.009

Sugihara G, Tajika A. Can we predict switch from unipolar depression to bipolar disorder? *Br J Psychiatry*. 2015;206(1):79. doi: 10.1192/bjp.206.1.79.

[学会発表] (計 1 件)

1. 杉原玄一、大石直也、孫樹洛、佐々木仁、村井俊哉。 大脳皮質厚減少パターンによる統合失調症における亜型の解明：自己組織化マップによる新規脳画像解析、第 10 回日本統合失調症学会 2015 年 3 月、東京

[図書] (計 1 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 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 1 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
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

宮田 淳 (MIYATA, Jun)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90549099

(3)連携研究者

( )

研究者番号：